

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. 17123** notificado electrónicamente el 24 de septiembre 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 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.

A este respecto, se pone de presente lo siguiente:

Los resultados a alcanzar objetados por el Examinador se encuentran acompañados por las características técnicas que definen la invención, es decir, por las etapas y condiciones que hacen el método novedoso e inventivo frente al estado de la técnica y, por lo tanto, vale la pena resaltar que dichas expresiones se pueden mantener en el pliego reivindicatorio. En particular, la Guía Para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Oficina Colombiana señala lo siguiente:

4.3.12 Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar

Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características técnicas esenciales, estructurales o estructurales/funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: "Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%"), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación, incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención.

Así entonces, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Además, mi representada desea poner de presente que las expresiones objetadas: "(...) 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), son características que definen aún más las reivindicaciones.

La persona versada en la materia, que es un científico en el campo de la fabricación de terapia génica viral que está familiarizado con los biológicos AAV, sabe perfectamente cómo generar plásmidos que codifican una determinada proteína, como una proteína terapéutica, una proteína AAV rep o una proteína AAV cap. Además, las secuencias del transgén SMN, AAV2 rep, AAV9 cap y AAV2 ITRs son públicamente conocidas. El experto en la materia conoce bien los sistemas de expresión de tales componentes rAAV que permiten la generación de AAV recombinantes que comprenden una cápside compuesta de proteínas AAV cap y un genoma de ácido nucleico que codifica para una proteína terapéutica dada. Asimismo, la presente solicitud proporciona una amplia orientación, por ejemplo, en el último

párrafo de la página 20 que continúa en la página 21, en la descripción detallada de las páginas 24 a 28, y en la memoria descriptiva en las páginas 36 a 42.

Respetuosamente se considera que el núcleo de la presente invención es un método de purificación para vectores AAV recombinantes. Las reivindicaciones se han limitado a los vectores AAV9 e incluso a los vectores que codifican un transgén SMN, aunque el método es aplicable a otros transgenes como se muestra en los ejemplos (ver la purificación de AVXS201 y AVXS301). Las proteínas rep, los ITR de AAV y el transgén utilizado no son características esenciales del método de fabricación, y mucho menos las secuencias exactas de estos componentes. El AAV recombinante que debe purificarse mediante el método reivindicado puede generarse mediante diferentes sistemas de expresión que empleen diferentes genes rep de AAV, ITR de AAV y transgenes diferentes, y una limitación a secuencias específicas de estos componentes limitaría indebidamente el alcance de las reivindicaciones.

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

2. Nivel Inventivo

El Examinador concluye que el nivel inventivo de la presente solicitud de patente se ve afectado por la combinación de las enseñanzas de los documentos WO2011/094198 (D1) y WO2016/004319 (D2). En particular, el Examinador insiste que la persona 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 que la solicitud carece de nivel inventivo.

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

La reivindicación de método independiente 1 se dirige a un método de purificación de un vector AAV9 recombinante que codifica SMN1 que incluye los pasos ordenados de acidificar y clarificar un lisado celular, purificar el lisado filtrado usando CEX, filtrar con un paso TFF, y finalmente ultracentrifugar utilizando CsCl. Este método es adecuado para producir vectores AAV9 en la escala y pureza requeridas para aplicaciones terapéuticas.

El método reivindicado es superior a los procedimientos descritos en el estado de la técnica

Se adjuntan dos informes experimentales. En el primer informe experimental, anexo 1- fabricación de AAV según Wright, la fabricación y purificación de AAV se realizó según D1, siguiendo de cerca el protocolo descrito en las páginas 26 y 27 del documento WO 2011/094198. El proceso se llevó a cabo con el producto farmacológico rAAV9 codificador de SMN1 vendido bajo la marca Zolgensma. Al llevar a cabo el paso CEX de D1 exactamente como se describe en D1 en la página 27, es decir, a pH neutro, se unieron y recogieron cantidades insuficientes de AAV de la columna CEX, haciendo inviable el procesamiento posterior. Esto se debe probablemente a que la cápside del AAV9 no tiene carga neta a pH neutro, lo que le impide unirse a los ligandos CEX cargados negativamente. Así pues, el protocolo exacto descrito en Wright no parece adecuado para la producción a gran escala de un medicamento recombinante AAV9 como Zolgensma.

Por lo tanto, el protocolo descrito en D1 se ajustó realizando el paso CEX a pH 5, lo que mejoró significativamente la unión de las partículas de AAV a la resina CEX y permitió el procesamiento posterior según el protocolo D1. Las preparaciones finales de AAV obtenidas tras la formulación se analizaron para determinar el título genómico mediante ddPCR, el ADN residual de la célula huésped mediante qPCR, la proteína residual de la célula huésped mediante ELISA y la relación cápside vacía/cápside completa mediante SV-AUC (ultracentrifugación analítica a velocidad de sedimentación). Los atributos de calidad de las preparaciones de AAV obtenidas por el proceso de D1 son inferiores, con niveles elevados de hcADN, HCP y cápsides vacías en comparación con los atributos de calidad de los lotes de Zolgensma preparados por el proceso B de acuerdo con la presente invención y no cumplen las especificaciones de liberación de Zolgensma.

En el segundo informe experimental, anexo 2- fabricación de AAV según Potter, el método de la presente invención incluyendo una etapa final de ultracentrifugación con CsCl se comparó con el mismo proceso de purificación que sólo carece de la etapa de ultracentrifugación (es decir, que comprende las principales etapas de purificación divulgadas en D2 del estado de la técnica). Los resultados demostraron que la centrifugación con CsCl consiguió reducir significativamente la proporción de cápsides vacías, de un 62,42% en la muestra de TFF2 (es decir, antes de la ultracentrifugación) a no detectable tras la centrifugación con CsCl.

Así, un proceso de purificación como el descrito en D2, que comprende la producción de AAV en células HEK293 y la purificación mediante acidificación y clarificación, CEX

y TFF, pero que no incluye una etapa de ultracentrifugación con CsCl, produce preparaciones de AAV con más del 50% de cápsides vacías que, por lo tanto, no son adecuadas para su uso en pacientes humanos (la elevada cantidad de cápsides vacías supone un alto riesgo inmunogenético para los pacientes, como se explica en la presente solicitud).

Por el contrario, el método de purificación de AAV según la presente invención produce preparaciones de AAV altamente puras con una proporción de cápsidas vacías inferior al 5%, en línea con los criterios de liberación de Zolgensma. Ver también los Ejemplos 9 y 10 y las Figuras 17A/17B, 18 y 19 de la presente solicitud, que demuestran que los lotes de Zolgensma preparados con el proceso B según la presente invención mostraron proporciones de cápside vacía de 2% y 4%.

En conclusión, el método reivindicado para la fabricación de un vector AAV9 es superior a ambos procesos de la técnica anterior descritos en D1 y D2.

El problema técnico a resolver por la presente invención es la provisión de un método superior de fabricación de AAV adecuado para vectores AAV9

Se sostiene que D1 es el documento del estado de la técnica más cercano y se alega que la única diferencia con el proceso de D1 es el paso de acidificación.

El Solicitante discrepa respetuosamente. Las reivindicaciones pendientes se limitan a la purificación de un vector AAV9 que codifica SMN1. Mientras que D1 alega que el proceso descrito es aplicable a diferentes serotipos de AAV, el AAV9 sólo aparece en una lista de posibles serotipos de vectores (ver D1, página 3, líneas 20-21) y el único ejemplo relativo a la fabricación de AAV es el Ejemplo 2, que describe la fabricación de un producto de terapia génica basado en AAV2 que codifica RPE65.

Además, se alega que la plataforma modular descrita en D1 puede utilizarse para purificar diferentes serotipos de AAV, ya que sus pasos son ampliamente aplicables a múltiples serotipos de AAV, incluido el AAV9. El Solicitante discrepa respetuosamente. El experto en la materia sabe perfectamente que no se puede predecir de forma fiable la aplicabilidad de un método de purificación conocido para un serotipo de AAV determinado a otros serotipos de AAV. Así lo confirman los datos experimentales que se adjuntan. Como se muestra en el Anexo 1, el protocolo CEX exacto divulgado en D1 en realidad no funciona para AAV9, debido a la unión insuficiente de AAV9 a la resina CEX a pH neutro. Por lo tanto, fue necesario modificar el método de D1. Pero incluso con esta modificación, el método de D1 produjo purezas inferiores en comparación con el proceso reivindicado.

Se alega además que el problema técnico que debe resolver la presente invención puede formularse como la provisión de un método alternativo.

El solicitante discrepa respetuosamente. A la vista de las diferencias con la técnica anterior más próxima D1 y a la vista de los datos que se adjuntan, el problema que la presente solicitud viene a resolver es la provisión de un método superior de fabricación de AAV adecuado para vectores AAV9.

La solución según la presente invención no es obvia con respecto al estado de la técnica

Incluso si, se argumentara que el problema a resolver fuera la provisión de un proceso alternativo, la solución no sería obvia. Ambos documentos D1 y D2 del estado de la técnica afirman que se pueden obtener preparaciones de AAV de gran pureza mediante los procesos descritos. D1, en la sección “Campo de la invención” recita: “Más específicamente, las composiciones y métodos facilitan la preparación de AAV recombinantes altamente purificados para su uso en protocolos de terapia génica”. Tal como se señaló en la acción oficial, D1 reivindica en la página 3, líneas 12 a 15, que las preparaciones de AAV obtenidas son productos de AAV altamente purificados, “donde dichas partículas vectoriales de AAV bona fide están presentes en dicho producto de AAV en una cantidad de al menos el 95%, preferiblemente superior al 98%” (traducción propia).

Del mismo modo, D2 afirma que “se descubrió que las partículas de rAAV contenidas en el sobrenadante después de la floculación por pH bajo podían purificarse usando cromatografía de intercambio catiónico para producir una preparación de partículas de rAAV con alta pureza”. (ver D2 en la página 2, líneas 13 a 15). En la página 46, líneas 12 a 14, D2 afirma: “Así, en varios pasos sencillos, se purificó rAAV9-GFP con un grado de pureza máximo, conservando más del 90% de rendimiento en un stock final concentrado en TFF.” Y en la página 48, líneas 22 a 23, D2 concluye: “Aquí se describe un protocolo de purificación simplificado que, independientemente del método de producción anterior, produce preparaciones de vectores excepcionalmente puras” (traducciones propias).

Aunque ni D1 ni D2 contienen datos que confirmen las alegaciones de las purezas alcanzadas, el experto en la materia no tiene indicación alguna de que fuera necesario modificar cualquiera de los procesos descritos en D1 y D2 para alcanzar purezas más elevadas. Al buscar meros métodos alternativos, el experto en la materia no habría combinado los pasos del proceso de D1 y D2 para llegar a un método más complejo

con más pasos que los procesos de D1 y D2. En la fabricación comercial de medicamentos es de suma importancia establecer procesos que sean lo más sencillos, eficaces en el tiempo y rentables posible. Esto también se confirma por la enseñanza general de D2, que subraya la importancia de proporcionar un método de purificación rápido y rentable en toda la memoria descriptiva.

D2 incluso sugiere simplificar aún más los métodos descritos (ver la página 49, líneas 6-8). Además, como se ha presentado anteriormente, D2 enseña claramente a no utilizar la ultracentrifugación con CsCl para la fabricación de AAV con fines terapéuticos, ya que no es escalable ni fácilmente adaptable a los protocolos GMP (ver D2, por ejemplo, en la página 43, líneas 5 a 8). D2, de hecho, enseña a reemplazar, no a complementar, la etapa de ultracentrifugación en gradiente de densidad de los métodos convencionales descritos en D1 con una etapa de floculación ácida, afirmando que la ultracentrifugación con CsCl no es adecuada y que la purificación adicional por acidificación y posterior IEX por sí sola es suficiente, ya que dio lugar a un vector AAV notablemente puro poco diferente del producido por un gradiente de iodixanol.

Ahora, dado el problema técnico real a resolver, a saber, la provisión de un proceso superior que produzca purezas más altas que sea adecuado para vectores AAV9, el experto en la materia de nuevo no tendría ninguna motivación para modificar el proceso de D1 con el paso de acidificación de D2 para llegar al proceso de la presente invención que logra una pureza superior para una serie de parámetros, incluyendo proteínas de células huésped, ADN de células huésped y cápsides vacías, ya que D1 afirma que el proceso descrito ya produce preparaciones de AAV o pureza notable. Además, el experto en la materia no habría tenido ninguna expectativa razonable de éxito para obtener las purezas que se consiguen mediante el procedimiento de la presente invención, ya que ni D1 ni D2 contienen datos cuantitativos sobre proteínas de células hospedadoras, ADN de células hospedadoras o impurezas de cápside vacía, sino que sólo alegan que se consiguen purezas notables. Así pues, el experto en la materia no tendría indicación alguna de que la combinación de una etapa de D2 con las demás etapas de D1 produciría las características de pureza sorprendentemente superiores logradas por el procedimiento según la presente invención.

El comunicado de prensa se presentó para demostrar que el proceso reivindicado es adecuado para la fabricación comercial a gran escala de un producto terapéutico como Zolgensma y que las notables características de pureza conseguidas hacen de Zolgensma un producto de terapia génica seguro que ha sido aprobado en más de 50 países de todo el mundo y administrado a más de 1.800 pacientes.

Además, respetuosamente hacemos notar que la presente solicitud se ha concedido entretanto en otros países, por ejemplo, en los EE.UU.

Así entonces, es claro que la materia de invención objeto de protección en la presente solicitud de patente es inventiva frente a las enseñanzas del estado de la técnica y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. 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.

4. Anexos

- Anexo 1. Informe experimental – Fabricación de AAV de acuerdo con Wright
- Anexo 2. Informe experimental – Fabricación de AAV de acuerdo con Potter

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