

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

Señores
BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VECTORES DE VIRUS NO ADENOASOCIADOS (VNOAA) QUE EXPRESAN UN FACTOR DE COAGULACIÓN”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/046110

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de agosto de 2018.

PRIORIDAD: US 62/543,297 9 de agosto 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 bajo el número NC2020/0002674 el 9 de mayo de 2022, 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 expresar de manera eficiente y persistente secuencias diana, por ejemplo, proteínas y/o ARNm terapéuticos, en entornos *in vitro* e *in vivo*, evitando algunas de las consecuencias y limitaciones no pretendidas de la tecnología de vectores AAV existente.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR y un casete génico que codifica una proteína terapéutica; donde la primera ITR y/o la segunda ITR son una ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA), donde el casete génico está situado entre la primera ITR y la segunda ITR, y donde la proteína terapéutica comprende un factor de coagulación.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2020/0002674 del 9 de mayo de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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

Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0002674 del 9 de mayo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "VECTORES DE VIRUS NO ADENOASOCIADOS (VNOAA) QUE EXPRESAN UN FACTOR DE COAGULACIÓN".

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara porque, no define una molécula de ácido nucleico en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando en este orden los siguientes componentes: (a) la primera ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA de *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.); (b) una secuencia promotora específica de tejido, que comprende un promotor TTP; (c) un intrón, que es un intrón sintético; (d) una secuencia de nucleótidos, que codifica un factor de coagulación; (e) un elemento regulador post-transcripcional, que comprende WPRE; (f) una secuencia de cola poli (A) 3'UTR, que comprende bGHpA; y (g) la segunda ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.). En donde el miembro de la familia viral *Parvoviridae* se selecciona del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Parvovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765). Así las cosas, se le reitera al solicitante que el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación independiente, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones dependientes. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la molécula de ácido nucleico reclamada. Se le sugiere al solicitante incluir en la reivindicación independiente las características técnicas esenciales del producto reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción, en razón a que define una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR y un casete génico, en términos generales al indicar que esta comprende un casete génico que codifica "una proteína terapéutica, un ARNmi, o tanto una proteína terapéutica como un ARNmi" y que



Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

“la VnoAA ITR se deriva de una ITR de un miembro de la familia viral Parvoviridae seleccionado del grupo que consiste en Bocavirus, Dependovirus, Erythrovirus, Amdovirus, Densovirus, Iteravirus, Contravirus, Aveparvovirus, Copiparvovirus, Protoparvovirus, Tetraparvovirus, Ambidensovirus, Brevidensovirus, Hepandensovirus, Penstyldensovirus, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765)”. Dichas definiciones abarcan un sinnúmero de posibilidades de moléculas de ácido nucleico que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y, resultan especulativas frente a su capacidad para tratar una enfermedad o afección hemorrágica en un sujeto que lo necesita. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas de ácido nucleico desarrolladas que se encuentran soportadas en el capítulo descriptivo.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En este sentido, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 7 - Radicado N° NC2020/0002674 del 9 de marzo de 2020), no presenta evidencia técnica concreta y explícita de cualquier molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR y un casete génico; donde la primera ITR y/o la segunda ITR son ITRs derivados de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765), de cualquier virus no adenoasociado (VnoAA) y en el que el casete génico codifica cualquier proteína terapéutica o cualquier ARNm. Al respecto, se le reitera al solicitante que la descripción menciona en realizaciones particulares la generación de los plásmidos B19-FVIIIco6XTEN (FIG. 1C; Tabla 2B) y GPV-25 FVIIIco6XTEN (Figura 1D; Tabla 2C) que contiene casetes de expresión de FVIII flanqueados por ITR parvovirales VnoAA (B19dl35-FVIII y GPVdl62-FVIII) (Figuras 1C y 1D – Tabla 2B y 2C), los cuales demostraron su utilidad como plataforma para uso general en aplicaciones de terapia génica.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de agosto 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:



Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Maxwell Ian H. <i>et al.</i> , <i>Methods</i> .	“Autonomous parvovirus vectors”	15/07/2002
D2	WO2017075619	“Cpg reduced factor viii variants, compositions and methods and uses for treatment of hemostasis disorders”	04/05/2017

D1¹ divulga vectores de parvovirus autónomos (APVs) de roedores que son capaces de infectar células humanas denominados Lull, MVM y H1 (Resumen).

D2² divulga variantes de ácido nucleico con reducción de CpG que codifican la proteína FVIII y los métodos de uso de las mismas (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 (NC2020/0002674 del 9 de mayo de 2022) refiere a: *“Una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR y un casete génico; en donde la primera ITR y/o la segunda ITR es una ITR de un virus no denoasociado (VnoAA), en donde la VnoAA ITR se deriva de una ITR de un miembro de la familia viral Parvoviridae seleccionado del grupo que consiste en Bocavirus, Dependovirus, Erythrovirus, Amdovirus, Densovirus, Iteravirus, Contravirus, Aveparvovirus, Copiparvovirus, Protoparvovirus, Tetraparvovirus, Ambidensovirus, Brevidensovirus, Hepandensovirus, Penstyldensovirus, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765), en donde el casete génico está colocado entre la primera ITR y la segunda ITR, y (...)”*. 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
Molécula de ácido nucleico que comprende:	Genoma del vector de parvovirus autónomo (virus no adenoasociado (VnoAA)), que comprende (Página 169, Col. Iz. Párr. 3 – Fig. 1).	Vector recombinante de parvovirus (AAV) que comprende (Página 23, Párr. [0116] - Página 25, Párr. [0126]).
una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR que son de son una ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA),	Secuencias repetidas terminales izquierda y derecha del APV	Construcción génica que puede incluir ITRs (Pág. 43, Ejemplo 1).

¹Maxwell Ian H. *et al.*, 2002. Autonomous parvovirus vectors. *Methods*. Vol: 28, Page(s): 168 – 181. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046202302002219>.
²<https://patents.google.com/patent/WO2017075619A1/en?q=WO2017075619>.

Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

la VnoAA ITR se deriva de una ITR de un miembro de la familia viral <i>Parvoviridae</i> seleccionado del grupo que consiste en <i>Bocavirus</i> , <i>Dependovirus</i> , <i>Erythrovirus</i> , <i>Amdovirus</i> , <i>Densovirus</i> , <i>Iteravirus</i> , <i>Contravirus</i> , <i>Aveparvovirus</i> (...).	(Página 169, Col. Der. Párr. 2 – Fig. 1).	
y un casete génico que codifica una proteína terapéutica, un ARNm, o tanto una proteína terapéutica como un ARNm y, en donde la molécula de ácido nucleico no comprende un gen que codifica una proteína cápside.	Casete génico que codifica una proteína terapéutica, tal como una citoquina. (Pág. 172, Col. Iz. Párr. 2).	Construcción génica que codifica una proteína terapéutica (Página 23, Párr. [0116] - Página 25, Párr. [0126]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el vector parvovirus autónomo (virus no adenoasociado (VnoAA) denominado LuIII, en particular el clon genómico altamente infeccioso de LuIII, pGLu883. La estructura del genoma de dicho APV del grupo de roedores, se muestra en la Fig. 1, junto con los ARNm virales. Como se evidencia en la Fig. 1, la transcripción se inicia a partir de dos promotores, denominados P4 y P38 y termina en una señal poli (A) común adyacente al extremo derecho. El corte y empalme alternativo del transcrito P4 genera ARNm que codifican la proteína no estructural grande, NS1, y las proteínas NS2 más pequeñas. El transcrito P38 codifica las proteínas de la cápside, VP1 y VP2, cuyos ARNm también se generan mediante un corte y empalme alternativo, de modo que estas proteínas comparten el mismo cuerpo. Además, se indica que se reemplazaron las secuencias de codificación viral en pGLu883 con luciferasa u otros genes informadores. Por otro lado, resaltan que se conservaron las secuencias repetidas terminales izquierda y derecha que son esenciales para la replicación y empaquetamiento del ADN de parvovirus. El promotor viral del extremo izquierdo, P4, un promotor constitutivo moderadamente fuerte, también se retuvo en los recombinantes iniciales (Página 169, Col. Iz. Párr. 3 – Col. Der. Párr. 2 – Fig. 1).

Por otro lado, D1 divulga la posibilidad de incorporar transgenes en los APV, en donde en particular se indica que muchos ADNc de interés en la terapia contra el cáncer se han incorporado en los vectores MVM o H1, reemplazando únicamente las secuencias codificantes de la cápside. Dichos ADNc incluyen citocinas (IL-2, IL-4, MCP-1, MCP-3), apoptina y timidina quinasa del herpes. De manera similar, se ha incorporado ADN que codifica la cadena A de la toxina de la difteria (DT-A) en el vector LuIII, reemplazando las secuencias codificantes de la cápside o las secuencias codificantes virales completas (Pág. 172, Col. Iz. Párr. 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el genoma del APV (vector de parvovirus autónomo) divulgado en D1, consiste en que la molécula de ácido nucleico reclamada comprende una primera ITR y una segunda ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA), en donde la VnoAA ITR se deriva de una ITR de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus* entre otros. Además, la molécula de ácido nucleico de la presente invención no comprende un gen que codifica una proteína cápside.

Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas diferencias, genere algún tipo de efecto técnico, dado que la reivindicación independiente no define la molécula de ácido nucleico en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando en este orden los siguientes componentes: (a) la primera ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA de *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.); (b) una secuencia promotora específica de tejido, que comprende un promotor TTP; (c) un intrón, que es un intrón sintético; (d) una secuencia de nucleótidos, que codifica un factor de coagulación; (e) un elemento regulador post-transcripcional, que comprende WPRE; (f) una secuencia de cola poli (A) 3'UTR, que comprende bGHpA; y (g) la segunda ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.). En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector parvovirus autónomo (virus no adenoasociado (VnoAA) conocido en D1 con el fin de obtener un vector parvovirus autónomo alternativo?

Sin embargo, el incluir un vector recombinante de parvovirus (AAV) que comprende ITRs y un casete génico que codifica una proteína terapéutica, tal como un factor de coagulación, ya está divulgado en D2 que menciona un vector recombinante de parvovirus (AAV) que comprende una variante de ácido nucleico reducido en CpG que codifica el FVIII con un efecto biológico para tratar o mejorar uno o más síntomas asociados con una deficiencia o anomalía de dicho factor de coagulación (Pág. 23, Párr. [0116] - Pág. 25, Párr. [0126]).

Adicionalmente, D2 indica que las construcciones génicas para su uso en métodos de terapia génica para tratar la hemofilia, que codifican el factor VIII (FVIII) pueden ser útiles *in vitro* en el marco de sistemas de expresión de proteínas, para producir proteína FVIII recombinante para su administración. Cada construcción génica puede incluir opcionalmente uno o más elementos de control de la expresión (p. Ej., Promotor), gen del factor VIII y otras características reguladoras necesarias para la expresión del gen, como intrones, ITR, codones de parada, señales poli A, etc (Pág. 43, Ejemplo 1). Por otro lado, D2 divulga una composición que comprende una variante de ácido nucleico reducido con CpG que codifica FVIII, los vectores de expresión o vectores de virus o AAV que comprenden dichas variantes en un vehículo o excipiente biológicamente compatible. En realizaciones particulares, la variante de ácido nucleico reducido con CpG que codifica la proteína y los vectores de expresión o los vectores de virus o AAV de FVIII se encapsulan en un liposoma o se mezclan con fosfolípidos o micelas (Pág. 106, Reiv. 54 y 55).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para generar un vector recombinante de parvovirus (AAV) que comprende ITRs y un casete génico que codifica una proteína terapéutica, tal como el factor de coagulación FVIII del D2 y el vector parvovirus autónomo (virus no adenoasociado (VnoAA) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.



Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Maxwell Ian H. <i>et al.</i> , <i>Methods</i> .	1 a 24	Nivel inventivo
D2	WO2017075619	1 a 24	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad de las reivindicaciones modificadas (Radicado N° NC2020/0002674 del 9 de mayo de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “(...) la reivindicación 1 se modificó para incluir la materia de las anteriores reivindicaciones 3 y 5. Además, la reivindicación 1 se modificó para especificar que la molécula de ácido nucleico no comprende un gen que codifica una proteína de la cápside (es decir, “sin cápside”, véanse párrafos [0117], [0058]). Como tal, se definen adicionalmente las características estructurales relevantes del ácido nucleico”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el capítulo reivindicatorio modificado aun no cumple en su totalidad con lo establecido en el Art. 30 D 486, en razón a, que la reivindicación independiente 1 de producto sigue sin definir la molécula de ácido nucleico de la invención, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir mencionando en este orden los siguientes componentes: (a) la primera ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA de *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.); (b) una secuencia promotora específica de tejido, que comprende un promotor TTP; (c) un intrón, que es un intrón sintético; (d) una secuencia de nucleótidos, que codifica un factor de coagulación; (e) un elemento regulador post-transcripcional, que comprende WPRE; (f) una secuencia de cola poli (A) 3'UTR, que comprende bGHpA; y (g) la segunda ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.). Por consiguiente, la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones modificadas (Radicado N° NC2020/0002674 del 9 de mayo de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “No obstante, a fin de agilizar el trámite de la solicitud, la reivindicación 1 se modificó para enumerar una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR es una ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA) de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de *Muscovy* (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765). Esta limitación de la reivindicación también se ha incorporado a la reivindicación 14, que especifica elementos adicionales del ácido nucleico reivindicado. Además, D1 enseña un vector que comprende genes de la cápside

Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

viral.

Adicionalmente, D1 no revela una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR sea una VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral Parvoviridae mencionados anteriormente. Como tal, la nueva reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de la misma son novedosas respecto a D1 (...).

Respecto a dichas afirmaciones, el solicitante manifiesta nuevamente su completo desacuerdo y expresa que como se señaló anteriormente, D1 no revela una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR es una VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral Parvoviridae según lo reivindicado. El solicitante afirma además que D2 no revela una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR son VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral Parvoviridae citados actualmente en las reivindicaciones.

No se pudo predecir si las VnoAA ITR reivindicadas podrían usarse en un ácido nucleico que no codifica una proteína de la cápside viral, como se reivindica. Dado que ninguna de las referencias citadas revela una molécula de ácido nucleico con las ITR reivindicadas, el solicitante afirma que no sería obvio crear la molécula de ácido nucleico como en la reivindicación 1.

De este modo, el solicitante afirma que las referencias citadas D1 y D2, de manera individual o en cualquier combinación, no enseñan ni sugieren las moléculas de ácido nucleico como se reivindican en las nuevas reivindicaciones 1 a 24. Por lo tanto, la materia reivindicada es inventiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 24 presentadas junto con este memorial”.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que le asiste razón al solicitante cuando afirma que el documento D1 no divulga una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR sea una VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral Parvoviridae seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765). Aunado a lo anterior, D1 no menciona que el genoma del vector de parvovirus autónomo (virus no adenoasociado (VnoAA) divulgado carezca de genes que codifiquen una proteína de la cápside. En consecuencia, la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado cumple con el requisito de novedad.

Con relación al nivel inventivo de la solicitud, esta Oficina se permite manifestar que la objeción por Art. 18 D486 se mantiene, dado que, tal y como se encuentra definida la actual reivindicación independiente 1 de producto (Radicado N° NC2020/0002674 del 9 de mayo de 2022), no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras no se defina la molécula de ácido nucleico de la invención en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando en este orden los siguientes componentes: (a) la primera



Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA de *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.); (b) una secuencia promotora específica de tejido, que comprende un promotor TTP; (c) un intrón, que es un intrón sintético; (d) una secuencia de nucleótidos, que codifica un factor de coagulación; (e) un elemento regulador post-transcripcional, que comprende WPRE; (f) una secuencia de cola poli (A) 3'UTR, que comprende bGHpA; y (g) la segunda ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA *Parvoviridae* con su respectiva secuencia de nucleótidos (SEQ ID No.), no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0002674		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/046110		9 de agosto de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/08/2017				X					
Solicitante									
BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.									
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 24
Palabras clave utilizadas	Nucleic acid molecules, inverted terminal repeat (ITR), genetic cassette miRNA or therapeutic protein, FVIII polypeptide, non-adeno-associated virus (AAV), <i>Parvoviridae</i> , bleeding disorders, hemophilia.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/86, C07K 14/755, C12N 9/64

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CONC2018/0009120	29/08/2018	-	-	A
	CONC2021/0008259	29/08/2018	-	-	A
ISA/EPO	WO2017075619	04/05/2017	1 a 24	(Página 23, Párr. [0116] - Página 25, Párr. [0126]). (Pág. 106, Reiv. 54 y 55). (Pág. 43, Ejemplo 1).	Y
	WO2015106052	16/07/2015	-	-	A
	WO2014143932	18/09/2014	-	-	A
	WO2016081927	26/05/2016	-	-	A
	WO2011088081	21/07/2011	-	-	A
	Maxwell Ian H. <i>et al.</i> , 2002.	15/07/2002	1 a 24	(Página 169, Col. Iz. Párr. 3 – Fig. 1) (Página 169, Col. Der. Párr. 2 – Fig. 1) (Pág. 172, Col. Iz. Párr. 2)	Y
PatBase	US2002192189	19/12/2002	-	-	A
	US2003138772	24/07/2003	-	-	A
	WO2007149406	27/12/2007	-	-	A
	WO2008118507	02/10/2008	-	-	A
	WO2009051717	23/04/2009	-	-	A
	WO2012006624	12/01/2012	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Maxwell Ian H. <i>et al.</i> , 2002. Autonomous parvovirus vectors. Methods, 20021001 Academic Press, NL. Vol: 28, Nr: 2, Page(s): 168 – 181.			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					



Oficio N° 9037 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002674

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 09/06/2022	