

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

Señores
ASTELLAS PHARMA INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ÁCIDO NUCLEICO PARA TRATAR ALERGIA A LOS ÁCAROS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2019/018657

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: JP 2018-091963 11 de mayo de 2018

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 17 de noviembre de 2020 bajo el número NC2020/0014207, 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 proporcionar un ácido nucleico que se espera que sea de utilidad para tratar alergia a los ácaros.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un ácido nucleico que comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína quimérica, en el que la secuencia de nucleótidos es una secuencia de nucleótidos que comprende las siguientes secuencias de nucleótidos en este orden: una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido señal; una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio estabilizador intraorganelo de LAMP; una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de alérgeno que comprende Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7 en este orden; una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio transmembrana; y una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de direccionamiento endosómico/lisosómico de LAMP.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0014207 presentado el 17 de noviembre de 2020.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN DOMINIO DE ALÉRGENO Y UN DOMINIO DE DIRECCIONAMIENTO ENDOSÓMICO/LISOSÓMICO DE LAMP”

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 menciona *"Un ácido nucleico que comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína quimérica, en el que la secuencia de nucleótidos es una secuencia de nucleótidos que comprende las siguientes secuencias de nucleótidos en este orden: una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido señal; una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio estabilizador intraorganelo de LAMP; una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de alérgeno que comprende Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7 en este orden; una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio transmembrana; y una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de direccionamiento endosómico/lisosómico de LAMP"*, pero no menciona cual es la SEQ ID NO: que codifica la proteína quimérica y cada uno de sus elementos como es el caso del péptido señal, el dominio estabilizador intraorganelo de LAMP, el dominio de alérgeno que comprende Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7, cuando estas son características técnicas esenciales del ácido nucleico reclamado, por tanto se sugiere incluir la SEQ ID NO: del mismo en la reivindicación independiente de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Así mismo, se repite en varias ocasiones las secuencias que codifican para cada una de las partes de la proteína quimérica lo que le resta claridad a la reivindicación, se sugiere indicar dichas partes una sola vez.

La reivindicación 4 no es clara porque menciona *"El ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el péptido señal consiste en la secuencia de aminoácidos (...)"*, pero un ácido nucleico no puede comprender un péptido señal y una secuencia de aminoácidos, de esta forma esta reivindicación se estaría refiriendo a la proteína que codifica el ácido nucleico, pero no como tal al ácido nucleico. Se sugiere que el preámbulo de esta reivindicación mencione *"la proteína quimérica que es codificada por el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1"*.

La reivindicación 5 no es clara porque menciona *"que tiene al menos un 90% de identidad con la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 2"*, pero una secuencia de aminoácidos con al menos un 90% identidad con la SEQ ID NO: 2 podría dar a lugar a cualquier proteína la cual no ha sido explorada por el solicitante. Se sugiere eliminar la frase *"al menos el 90% de identidad con la SEQ ID NO: 2"*. Así mismo, no es claro porque menciona que *"el ácido nucleico tiene la acción de inducir inmunidad de tipo Th1 a un alérgeno seleccionado del grupo que consiste en Der p1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7"*

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

pero tal vez esta característica funcional es de la proteína que codifica dicho ácido nucleico y no el ácido nucleico, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 6 carece de claridad porque menciona que el ácido nucleico comprende *“una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína quimérica que consta de una secuencia de aminoácidos en la que se eliminan, sustituyen, insertan y/o añaden de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 2”*, pero no es claro cuál es la secuencia de los aminoácidos que se eliminan, sustituyen, insertan y/o añaden ni la posición donde se hace dicha modificación, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes. Así mismo menciona *“en la que el ácido nucleico tiene una acción de inducir inmunidad de tipo Th1 a un alérgeno seleccionado del grupo que consiste en Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7”*, pero esta característica funcional es de la proteína que codifica dicho ácido nucleico y no el ácido nucleico, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

Las reivindicaciones 5 a 7 no son concisas y reclaman la misma materia mostrándose como reivindicaciones independientes. Se sugiere reclamar el ácido nucleico que codifica la proteína quimérica en una única reivindicación independiente y que no se repita materia.

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.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”

En la página 42 aparece la expresión “SEZ ID NO: 3” cuando debería ser “SEQ ID NO: 3”. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de mayo de 2018, 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° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013187906A1	“Nucleic acids for treatment of allergies”	19 de diciembre de 2013
D2	WO2004019978	“Recombinant nucleic acid useful for inducing protective immune response against allergens”	11 de marzo de 2004

D1¹ divulga un ácido nucleico que codifica una proteína quimérica la cual comprende una secuencia de antígeno y un dominio para transportar la proteína a un compartimento endosomal, donde dicho dominio es específicamente un dominio luminal de un polipéptido LAMP y comprende un dominio de alérgeno. Donde el ácido nucleico funciona como una vacuna que se puede utilizar para modular o potenciar una respuesta inmunitaria frente a cualquier tipo de antígeno (Abstract, Reivs. 1 a 7).

D2² divulga un ácido nucleico que codifica un péptido señal de LAMP, un alérgeno Der p1 o Der p2, un dominio transmembrana y citoplasmático de LAMP y un segundo péptido señal de direccionamiento al endosoma o lisosoma (Abstract).

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 (Radicado NC2020/0014207 del 17 de noviembre de 2020) se refiere a: *“Un ácido nucleico que comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína quimérica, (...)”*. 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 ácido nucleico que comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína quimérica,	Un ácido nucleico que comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína quimérica (Reivs. 1 a 7).	Un ácido nucleico que comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica (Reiv. 1).
en el que la secuencia de nucleótidos es una secuencia de nucleótidos que comprende las siguientes secuencias de nucleótidos en este orden: una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido señal; una secuencia de nucleótidos que	En donde el ácido nucleico codifica para una proteína quimérica que comprende: péptido señal, un dominio de tráfico interorganelo LAMP (Reivs. 1 a 3).	Un péptido señal que es el N-terminal de LAMP (Reivs. 1 a 8).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/0b/6c/17/6d782d3cf911d5/WO2013187906A1.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/72/98/a9/9d2262e436fbe8/WO2004019978A1.pdf>



Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

codifica un dominio estabilizador intraorganelo de LAMP;		
una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de alérgeno que comprende Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7 en este orden;	Además, la proteína quimérica comprende al menos un dominio de alérgeno del grupo que contiene Cry J1, Cry J2, Cry J3, CJP-4, CJP-6, CJP-8, CPA63, Cha o 1, Jun a 1, Jun v 1, Cup a 1, Jun o 1, Cup s 1, Cha o 2, Jun a 2, Cup a 2, Jun a 3, Jun r 3, Cup s 3, Cup a 3, Ch4A, Ch4-1, PT-1, o LTP (Reivs. 1 a 7).	El ácido nucleico codifica además el alérgeno Blo t 5, Blo 1 1, Der p 1 o Der p 2, Der p 3, Der fl, Der £2, Der £3, una célula T colaboradora epítopo del mismo, o un fragmento antigénico del mismo que contiene uno o más epítomos de células T colaboradoras o un equivalente funcional (Reiv. 8).
una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio transmembrana; y una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de direccionamiento endosómico/lisosómico de LAMP.	una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio transmembrana; y una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de direccionamiento endosómico/lisosómico de LAMP (Reivs. 1 a 7).	Un segundo péptido señal que es el C-terminal de LAMP, además del dominio transmembrana y citoplasmático dirigido al endosoma o al lisosoma (Reivs. 5 y 6).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un ácido nucleico que codifica para una proteína quimérica, donde dicho ácido nucleico comprende las secuencias que codifican para un péptido señal, un dominio de tráfico intraorganelo, donde dicho dominio es específicamente un dominio luminal de un polipéptido LAMP y que comprende al menos un dominio de alérgeno (Abstract, Reivs. 1 a 7). Donde el dominio de alérgeno es seleccionado del grupo que contiene Cry J1, Cry J2, Cry J3, CJP-4, CJP-6, CJP-8, CPA63, Cha o 1, Jun a 1, Jun v 1, Cup a 1, Jun o 1, Cup s 1, Cha o 2, Jun a 2, Cup a 2, Jun a 3, Jun r 3, Cup s 3, Cup a 3, Ch4A, Ch4-1, PT-1, o LTP (Reiv. 1 a 7). Además, divulga un vector que comprende dicho ácido nucleico, donde el vector puede ser suministrado por inmunización intramuscular en ratones para la expresión *in vivo* de la proteína que codifica, donde el suministro del vector genera una respuesta inmunogénica con aumento de la producción de IgG1 e IgG2 y un aumento de IFN gamma (ejemplos 4 y 5, Fig. 11 y 12). Además, D1 menciona que la SEQ ID NO: 6 es la secuencia de aminoácidos de la proteína quimérica la cual tiene un 86,72% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud y donde las regiones que codifican para el péptido señal y el dominio estabilizador LAMP tienen una identidad del 100% con la secuencia de aminoácidos de los mismos dominios en la solicitud (alineamiento 1).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: US_2016_0185831_A1_6 100.00 86.72
2: WO_2019_216394_2 86.72 100.00
```



Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
US_2016_0185831_A1_6      CCGCCTAATGAGCGGGCTTTTTTCTTAGGGTGCAAAAGGAGAGCCTGTAAAGCGGGAC 60
WO_2019_216394_2          cgcctaataagcgggcttttttcttagggcgcaaaaggagagcctgtaagcgggac 60
*****

US_2016_0185831_A1_6      TCTTCGTGGTCTGGTAAATTCGCAAGGGTATCATGGCGGACGACCGGGGTTTCAG 120
WO_2019_216394_2          tcttcgtggtctggtgataaattcgcaagggtatcatggcggacgacggggttcgag 120
*****

US_2016_0185831_A1_6      CCCCCTATCCGGCCGTCGCGCTGATCCATGCGGTTACCGCCCGCTGTCGAAACCAAGT 180
WO_2019_216394_2          ccccgatccggccgtccgctgataccatgcggttaccgcccgcgtgtcgaaaccaggt 180
*****

US_2016_0185831_A1_6      GTGCGACGTGACGACAAAGGGGAGTGCTCCTTTTGCTTCCCTTCTTCCGCTTCC 240
WO_2019_216394_2          gtgcgacgtcagacaaggggagtgctccttttgcttccttcccttcttcgccttc 240
*****

US_2016_0185831_A1_6      TCGCTCACTGACTCGCTCGCTCGGTCGCTCGGTCGCGGAGCGGTATCAGCTCACTCA 300
WO_2019_216394_2          tcgctcactgactcgctcgctcggtcggtcggtcggtcggtcggtcggtcggtcggt 300
*****

US_2016_0185831_A1_6      AAGGCGGTAAACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCGAGGAAAGAACATGTGAGCA 360
WO_2019_216394_2          aaggcggtaatcggttatccacagaatcaggggataacgaggaaagaaacatgtgagca 360
*****

US_2016_0185831_A1_6      AAAGGCGAGCAAAAGGCGAGGAACCGTAAAAAGGCGCGTGTGCGGTTTTTCCATAGG 420
WO_2019_216394_2          aaaggcgagcaaaaggcgaggaaacgtaaaaaggccggttgctggcggttttccatagg 420
*****

US_2016_0185831_A1_6      CTCGCCCCCTGACGAGCATCAAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCG 480
WO_2019_216394_2          ctccgccccctgacgagcatcacaaaatcgacgctcaagtcaagggtggcgaaacccg 480
*****

US_2016_0185831_A1_6      ACAGGAATAAAGATACAGGCGTTTCCCTTGGAAAGCTCCCTGTCGCTCTCTGTT 540
WO_2019_216394_2          acaggactataaagataccaggcgtttcccttggaagctccctgctgctctcctgtt 540
*****

US_2016_0185831_A1_6      CCGACCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTCTCCCTTGGGAAGCGTGGCGCTT 600
WO_2019_216394_2          ccgacctgcgcttacgggatacctgtcgcctttctcccttgggaagcgtggcgctt 600
*****

US_2016_0185831_A1_6      TCTCATAGCTACGCTGTAGGTATCTCAGTTGCGGTAGGTCGTTCCCAAGCTGGG 660
WO_2019_216394_2          tctcatagctacgctgtaggtatctcagttcgggttaggtcgttcctcaagctggg 660
*****

US_2016_0185831_A1_6      TGTGTGCAGAACCCCCGTTACGCGCACCGCTGCGCTTATCCGGTAACATATCGTCTT 720
WO_2019_216394_2          tgtgtgcagaaacccccgttacgcccaccgctgccttatccggtaactatcgtctt 720
*****

US_2016_0185831_A1_6      GAGTCCAAACCGGTAAAGACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATT 780
WO_2019_216394_2          gagtccaaacccggtaaagacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggatt 780
*****

US_2016_0185831_A1_6      AGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGATTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGC 840
WO_2019_216394_2          agcagagcgaggtatgtaggcggtgctacagattcttgaagtggcctaactacggc 840
*****

US_2016_0185831_A1_6      TACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGAAAA 900
WO_2019_216394_2          tacctagaagaacagtatttggatatctgcgctctgctgaagccagttaccttcgaaaa 900
*****

US_2016_0185831_A1_6      AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACACCGCTGTAAGCGGTGGTTTTTTGTT 960
WO_2019_216394_2          agagttggtagctcttgatccggcaaaacaaacaccgctgtagcggtggtttttgtt 960
*****

US_2016_0185831_A1_6      TGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAGATCCTTTGATCTTTCT 1020
WO_2019_216394_2          tgcaagcagcagattacgcgcaaaaaaaggatctcaagagatcctttgatctttct 1020
*****

US_2016_0185831_A1_6      ACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTA 1080
WO_2019_216394_2          acggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcagtttaagggaattttggtcatgagatta 1080
*****
```

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAAGATCCTTTGATCTTTTCT tgcaagcagcagattacgcgagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttct *****	1020 1020
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	ACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTA acgggggtctgacgctcagtggaaacgaaactcacgttaaggattttggtcatgagatta *****	1080 1080
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTAAATCAATCTAA tcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaatataaatgaagttttaaatcaatctaa *****	1140 1140
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	AGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATC agtatatatgagtaaaacttggctctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatc *****	1200 1200
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCTGCAAAACCGTTGTGG tcagcgatctgtctatcttctgttcatccatagttgcctgactcctgcaaaaccagttgtgg *****	1260 1260
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TAGAATTGGTAAAGAGAGTCGTGTAATAATCGAGTTCGCACATCTTGTGTCTGATTAT tagaattggtaaagagagtcgtgtaaaatctcgagttcgacatcttgtgtctgattat *****	1320 1320
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TGATTTTGGCGAAACCATTTGATCATATGACAAAGATGTGTATCTACCTTAACCTAATGA tgatttttggcgaaaccatttgatcatatgacaagatgtgtatctaccttaacttaatga *****	1380 1380
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TTTTGATAAAAAATCATTAGGTACCCCGGCTCTAGATGGCATGACATTAACTATAAAAAAT ttttgataaaaatcattaggtaccccggtctctagatggcatgacattaaacctataaaaaat *****	1440 1440
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	AGGCGATACGAGGCCCTTTCTGCTCGCGGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACTCTGA aggcgatcacgaggcccttctgtctcgcggttctggtgatgacggtgaaaaacctctga *****	1500 1500
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	CACATGCAGCTCCCGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAAGCGATGCCGGGAGCAGACAA cacatgcagctcccgagacggtcacagcttgtctgttaagcggatgccgggagcagacaa *****	1560 1560
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	GCCCGTCAGGGCGCTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGCTGGCTTAACATGCGGCA gccccgcaggcgctcagcgggtgttggcgggtgtcggggctggcttaactatgcggca *****	1620 1620
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGACCATATGCGGTGTGAAATACCGCAGATGCGTA tcagagcagattgtactgagagtgaccatattgctgtgtaataccgcacagatgcgta *****	1680 1680
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	AGGAGAAAAACCGCATCAGATTGGCTATTGGCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATA aggagaaaataccgcacagattggctattggccattgcatacgttgatccatatacata *****	1740 1740
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	ATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATGA atatgtacatttatattggctcatgtccaacattaccgccatgttgacattgattattga *****	1800 1800
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	CTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCTAGCCCCATATATGAGTTCC ctagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttcc *****	1860 1860
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	GCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCAT gcgttacataacttacggtaaatggcccgctggctgacggcccaacgacccccgccat *****	1920 1920
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTC tgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggaactttccattgacgtc *****	1980 1980
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	AATGGGTGGAGTATTTACGGTAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGATCATATGC aatgggtggagtatttacggtaaaactgcccaacttggcagtatcatcaagtgtatcatatgc *****	2040 2040
US_2016_0185831_A1_6 WO_2019_216394_2	CAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCCACT caagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgctggcattatgcccaagt *****	2100 2100

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

US_2016_0185831_A1_6	CAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGT	2100
WO_2019_216394_2	caagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgctggcattatgccagt	2100

US_2016_0185831_A1_6	ACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTA	2160
WO_2019_216394_2	acatgaccttatgggactttctacttggcagtagatctacgtattagtcacgtcattta	2160

US_2016_0185831_A1_6	CCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCAGGG	2220
WO_2019_216394_2	ccatggatgacggttttggcagtagatcaatgggctggatagcggtttgactcacggg	2220

US_2016_0185831_A1_6	GATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAAC	2280
WO_2019_216394_2	gattttcaagtcctccacccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaaatcaac	2280

US_2016_0185831_A1_6	GGGACTTTTCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAAATGGGCGTAGGCGTG	2340
WO_2019_216394_2	gggacttttcaaaatgtcgtatacaactccgcccatgtgacgcaaatgggctgtaggctg	2340

US_2016_0185831_A1_6	CCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCAGGG	2220
WO_2019_216394_2	ccatggatgacggttttggcagtagatcaatgggctggatagcggtttgactcacggg	2220

US_2016_0185831_A1_6	GATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAAC	2280
WO_2019_216394_2	gattttcaagtcctccacccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaaatcaac	2280

US_2016_0185831_A1_6	GGGACTTTTCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAAATGGGCGTAGGCGTG	2340
WO_2019_216394_2	gggacttttcaaaatgtcgtatacaactccgcccatgtgacgcaaatgggctgtaggctg	2340

US_2016_0185831_A1_6	TACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTGTGTAACCGTCAGATCGCTGGAGAC	2400
WO_2019_216394_2	tacggtagggaggtctatataagcagagctcgtttgtgaacgctcagatcgctggagac	2400

US_2016_0185831_A1_6	GCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCT	2460
WO_2019_216394_2	gccatccacgctgttttgacctccatagaagacacgggacccgatccagcctccgcggt	2460

US_2016_0185831_A1_6	GCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCT	2460
WO_2019_216394_2	gccatccacgctgttttgacctccatagaagacacgggacccgatccagcctccgcggt	2460

US_2016_0185831_A1_6	CGCATCTCTCTTCACGCGCCCGCCCTACCTGAGGCGGCCATCCAGCGCGTTGAGT	2520
WO_2019_216394_2	cgcattctctcttcacgcgcccgccctacctaaggcgccatccacgccggttgagt	2520

US_2016_0185831_A1_6	CGCGTTCTGCCCTCCGCTGTGGTGCCTCCTGAAGTGCCTCGCGCTCTAGGTAAAT	2580
WO_2019_216394_2	cggttctgcccctccgctgtggtgcctcctgaactgcctcgctcgtctaggttaagt	2580

US_2016_0185831_A1_6	TTAAAGCTCAGGTGAGACCGGCGCTTTGTCCGCGCTCCCTTGAGCCCTACCTAGATC	2640
WO_2019_216394_2	ttaaagctcaggtcagacgggctttgtccgctccttgagcctaactagatc	2640

US_2016_0185831_A1_6	AGCCGGCTCTCCACGCTTTGCTGACCCGCTGCTGCTCAACTCTAGTTCTCTGTTAACTT	2700
WO_2019_216394_2	agccggtctctccacgctttgctgacctgctgctcaactctagttctctgtaactt	2700

US_2016_0185831_A1_6	AATGAGACAGATAGAACTGGTCTTGTAGAAACAGAGTAGTCGCTGCTTTTCTGCCAGG	2760
WO_2019_216394_2	aatgagacagatagaaactggtctttagaaacagagtagtcgctgcttttctgccagg	2760

US_2016_0185831_A1_6	TGCTGACTTCTCTCCCTGGGCTTTTTTCTTTTCTCAGGTTGAAAAAAGAAAGACGAAG	2820
WO_2019_216394_2	tgctgacttctctccctgggctttttcttttctcaggttgaaaaaagaaagacgaag	2820

US_2016_0185831_A1_6	AAGACGAAGAAAGACAAACCGTCGTCACATGGCGCCCCGACGCGCCGGCGACCCCTGCT	2880
WO_2019_216394_2	aagacgaagaaagacaaaccgctcgtcgaatggcgccccgacgccccggcgacccctgct	2880

US_2016_0185831_A1_6	GCTGCTACTGCTGTTGCTGCTGCTCGGCTCATGCAATGTGCGTCAGCAGCAATGTTTAT	2940
WO_2019_216394_2	gctgctactgctgttgcgtgctgctcgccctcatgcattgtgcgtcagcagcaatgtttat	2940

US_2016_0185831_A1_6	GGTGAATAATGGCAACGGGACCGGTGCATAATGGCCAACTTCTGCTGCTTCTCAGT	3000
WO_2019_216394_2	ggtgaaaaatggcaacgggacccggtgcataatggccaaacttctgctgcttctcagt	3000

US_2016_0185831_A1_6	GAACTACGACACCAAGAGTGGCCCTAAGAACATGACCCCTTGACCTGCCATCAGATGCCAC	3060
WO_2019_216394_2	gaactacgacaccaagagtggcccttaagaacatgaccccttgacctgccatcagatgccac	3060



Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

US_2016_0185831_A1_6	AGTGGTGCTCAACCGCAGCTCCTGTGGAAAAAGAGAACCTTCTGACCCCACTCTCGTAT	3120
WO_2019_216394_2	agtgggtgctcaaccgagctcctgtggaaaagagaaacattctgacccagctctcgat	3120

US_2016_0185831_A1_6	TGCTTTTGGAAGAGGACATACACTACTCTCAATTTACGAGAAATGCAACACGTTACAG	3180
WO_2019_216394_2	tgcttttggagaggacatacactcactctcaatttcaggaatgcaacacgttacag	3180

US_2016_0185831_A1_6	CGTCCAGCTCATGATTTTGTATAACTTGTGACACACACCTTTCCCAATGCGAG	3240
WO_2019_216394_2	cgctccagctcatgattttgttataaacttgtgacacacacacctttcccaatgag	3240

US_2016_0185831_A1_6	CTCCAAAGAAATCAAGACTGTGAATCTATAACTGACATCAGGGCAGATATAGATAAAA	3300
WO_2019_216394_2	ctccaaagaaatcaagactgtggaatctataactgacatcagggcagatatagataaaa	3300

US_2016_0185831_A1_6	ATACAGATGTGTAGTGGACCCAGGTCCACATGAACACGTGACCGTAACGCTCCATGA	3360
WO_2019_216394_2	atacagatgtgttagtggacccaggtccacatgaacacgtgacgtaacgctccatga	3360

US_2016_0185831_A1_6	TGCCACCATCCAGGCGTACCTTTCCAAACAGAGCTTCAGCCGGGAGAGACACGCTGTGA	3420
WO_2019_216394_2	tgccaccatccaggcgtaacctttcaacagcagcttcagccgggagagacacgctgtga	3420

US_2016_0185831_A1_6	ACAAGACAGGCTTCCCAACCAAGCGCCCCCTGCGCCACCCAGCCCTCGCCCTCAC	3480
WO_2019_216394_2	acaagacaggccttcccaaccacagcgccccctgcgccacccagccctcgccctcac	3480

US_2016_0185831_A1_6	CGTGCCCAAGAGCCCCCTGTGGACAAGTACAACGTGAGCGGACCAACGGGACCTGCCT	3540
WO_2019_216394_2	cgtgcccaagagccccctgtggacaagtaaacgtgagcgacccaacgggacctgcct	3540

US_2016_0185831_A1_6	GCTGGCCAGCATGGGCTGACGTGAACCTCACCTATGAGAGGAAGGACAAACGACGGT	3600
WO_2019_216394_2	gctggccagcatgggctgacgtgaacctcacctatgagaggaaggacaacacgacgt	3600

US_2016_0185831_A1_6	GACAAGGCTTCTCAACATCAACCCCAACAGACCTCGGCCAGCGGAGCTGCGGCCCA	3660
WO_2019_216394_2	gacaaggcttctcaacatcaaccccaacagacctcggccagcgaggagctgcggccca	3660

US_2016_0185831_A1_6	CCTGGTGACTCTGGAGCTGCACAGCGAGGGCACCAACCGTCTCTTCCAGTTGCGGAT	3720
WO_2019_216394_2	cctgtgactctggagctgcacagcgaaggcaccacgctctcttccagttcgggat	3720

US_2016_0185831_A1_6	GAATGCAAGTTCTAGCCGGTTTTTCTCAAGGAATCCAGTTGAATACAATTCTTCTGA	3780
WO_2019_216394_2	gaatgcaagttctagccggtttttctcaaggaaatccagttgaatacaattcttctga	3780

US_2016_0185831_A1_6	CGCCAGAGACCCCTGCTTTAAAGCTGCCAACGGCTCCCTGCGAGCGCTGACGGCCACGT	3840
WO_2019_216394_2	cgccagagacccctgctttaagctgcccacggctccctgagcgctgcaggccacagt	3840

US_2016_0185831_A1_6	CGGCAATTCCTACAAGTGCAACGCGGAGGAGCACGTCCTGTACGAAAGCGTTTTCAGT	3900
WO_2019_216394_2	cggcaattcctacaagtgcaacgcggaaggagcacgtccgtgtcacgaaggcgttttcagt	3900

US_2016_0185831_A1_6	CAATATATTCAAAGTGTGGTCCAGGCTTTCAAGGTGGAAGGTGGCCAGTTTGCTCTGT	3960
WO_2019_216394_2	caatatattcaaagtgtgggtccaggctttcaagggtgaagggtggccagtttgctctgt	3960

US_2016_0185831_A1_6	GGAGGAGTGTCTGCTGGACGAGAACAGCCTCGAGGCAATCCTATTGATTCTGCTGGC	4020
WO_2019_216394_2	ggaggagtgtctgctggacgagaacagcctcgagactaacgcat--gctc---cattaa	4014

US_2016_0185831_A1_6	TGGAGATTCTAACTGGGCACAGAACCGGATGAACTGGCTGACTGTGCCGTGGG--CTTT	4078
WO_2019_216394_2	cggtaat-----gctcccgccgagattg--atctgcgccaatgagaacc	4057

US_2016_0185831_A1_6	GGCTCTTCCACTATGGGAGGGAGGGAGGCGACCTGTACACTGTTACAAACAGCGACGAC	4138
WO_2019_216394_2	gttacacca--taaggtcaggagtagccgcta-----cggaaatcagc	4098

US_2016_0185831_A1_6	GACCTGTCAATCCAGCACC-----CGGAACCTTGA-GA-----TATGGTGCAACGCGA	4186
WO_2019_216394_2	atacctggcttacagaacacagtccttggaaccttcgagaacaggaaactggtagctgcgc	4158

US_2016_0185831_A1_6	GACCGACCATTTGGATCATCTTTAGCGGAACATGAACATCAAGTTGAAGATGCCTATG	4246
WO_2019_216394_2	atcacagcacacggat-----gtcacgg-----ggacac-----	4188

US_2016_0185831_A1_6	TACATAGCTGGGTACAAAACCTTCGACGGCAGAGGCCCAAGTGTACATTGGCAACGGA	4306
WO_2019_216394_2	-----c-----	4189

US_2016_0185831_A1_6	GGTCCCTGCGT-----GTTTCATAGCGTGTAGTAATGTGATCATTCACGGTCTGCAC	4360
WO_2019_216394_2	ataccagaggagtcagatatccagcacatggcgtagtgc-----aggaaagcta	4242

US_2016_0185831_A1_6	CTCTATGGCTTTCAACAGCGTGTGGGGAATGTGCTGATCAATGATCATTGCGTGT	4420
WO_2019_216394_2	ctataggtatgt-----cgcgca-----gagcaaac-----tgtat	4274

US_2016_0185831_A1_6	-GAACCCGTGACCCACAGGACGGTGTGCGTTGACACTGAGGACAGCCACCAATATCTG	4479
WO_2019_216394_2	ggcgccctaac-----gcacagcgtttcggaatctcaattactgcaatctatccg	4327

US_2016_0185831_A1_6	GATTGACCAATAACAGTTTCTCTAACAGCTCAGATGGCTGGTGGATGTACCTTGATAG	4539
WO_2019_216394_2	c-----aaaaagtttaaaaaat-----c-----cgtgaag	4352

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

US_2016_0185831_A1_6	CACAGGGGTCACAAAT---CAGCAACAATCTGTTCTTCAACCATCATAA-GG---TGATG	4591
WO_2019_216394_2	cactggc---ccaaacccatagcgccatagctgtcatcatcggtatcaagatctggatg	4409
US_2016_0185831_A1_6	CTGCTGGGCCACGACGATGCGTATTCCGACGATAAGAGCATGAAAGTGACGGTGGCCTTT	4651
WO_2019_216394_2	cccttcg-gcactacgatggaaggactattatacagcgc-----gacaatgggtacc	4460
US_2016_0185831_A1_6	AACCAAGTTTGGTCTAACTGTGGACAGCG-----GATGCCTAGAGCCAGGTACGGACTG	4705
WO_2019_216394_2	agcccaatt--atcacgcagtgaaacattgtgggatagcaatgcgcaaggtgtcga---	4515
US_2016_0185831_A1_6	GTGACGTGGCCAAACAACATGATCCGTGGACTATCTATGCAATTGGCGGTTCTTCC	4765
WO_2019_216394_2	-----ttactggatcgtc-	4528
US_2016_0185831_A1_6	AACCCGACGATACTGAGTGAAGGGAACCTCTTTACCGCTCCCAATGAGACTACAAGAG	4825
WO_2019_216394_2	-----cgcaactcctggg---acacaaat	4549
US_2016_0185831_A1_6	CAGGTCAACATCCGCATAGGCTGCAAACTAGTTATCCTGTAGCAACTGGGTGTGGCAG	4885
WO_2019_216394_2	tggggcgacaatggctatggctactttgct-----gc-----	4581
US_2016_0185831_A1_6	TCCACTCAAGATGTCTTCTACAACGGAGCTTACTTCGTTAGCAGTGGGAAATACGAAGGT	4945
WO_2019_216394_2	-----	4581
US_2016_0185831_A1_6	GGCAACATATACACAAGAAAGAGGCTTTCAATGTGGAATGGCAATGCCACTCCCCAG	5005
WO_2019_216394_2	--caatattgac-----	4591
US_2016_0185831_A1_6	CTCACCAAGAAATGCAGGGGTGCTACCTGCTCCCTGAGCAAAACGGTGCGGCGGTGGTGGC	5065
WO_2019_216394_2	ct--catgatgatagaggatctccgtacgtcgtatc---cttggcggcggcggagat	4645
US_2016_0185831_A1_6	CTCGAGGA---TCAGTCAGCGAGATCATGCTGGATAGCGTGGTGGGA-GAAGTACCTGA	5120
WO_2019_216394_2	caggtagacgttaaggattgcgctaaccatgagat----caagaaagtcttggtgccag-	4700
US_2016_0185831_A1_6	GGAGTAACAGGTCACTGCGCAAGGTTGAGCATTCCAGACACGCGCTATCAACATCTTCA	5180
WO_2019_216394_2	--gctgtcatgctctgagcctt----gcat---tatccatcgcggaagccttttca	4749
US_2016_0185831_A1_6	ACGTGGAGAAATACGGTGTGCTCGGAGACGGGAAGCAGCATGCAACGACCTTTTCTA	5240
WO_2019_216394_2	gcttga-----gccgtctt-----t-	4765
US_2016_0185831_A1_6	CAGCCTGGCAAGCTGCCTGCAAGAATCCCT---CAGCCATGCTCCTGCTGCTGGTCTA	5297
WO_2019_216394_2	-----gaagccaaccagaacacacagacggccaaaa---tcgagatcaaggcta	4811
US_2016_0185831_A1_6	A-GAAGTTTGTCTGTA--TAACCTTTTCTTCAATGGACCTG--CCAGCCAACT---	5348
WO_2019_216394_2	gcattgatgggctggaagtcgacgttccaggcattgacccaacgcctgtcactacatga	4871
US_2016_0185831_A1_6	-TTACCTTCAAAGTTGATGGGATCATCGACGCTATCAGAACCCAGTAGCTGGAAGAAC	5407
WO_2019_216394_2	agtgcctct--ggtgaaag-----ggcagcagtagca-----cataaagtac	4912
US_2016_0185831_A1_6	AATCGGATCTGGTTGCAAGTTTGCCAACTGACAGGATTACCC-----	5450
WO_2019_216394_2	acctgga-----atgtgcc-----taaaatcgccccaaaatctgagaatgtg	4954
US_2016_0185831_A1_6	-----TGATGGGGAAGGCGTGATCGACG-----GACA-----GGGCAACAGT	5489
WO_2019_216394_2	gtggttacagtgaagtgtggtgacggaagtttggcctgtgcatagcaacccat	5014
US_2016_0185831_A1_6	GGTGGGACGGGACGTGCAAGTGGGT---CAATGGTAGGGAGATTGCAATGACAGGGACC	5546
WO_2019_216394_2	gcta-----aga-ttagggacggcggtggtggcggaatgataacg---atgacg	5060
US_2016_0185831_A1_6	GTCCTACCGCTATCAAGTTTATTTACGACAGGACTGATTATTCAGGGGTTGAAGCTGA	5606
WO_2019_216394_2	accccaactactgtatctctaccacacagaaca-----accggatgataag---tt	5112
US_2016_0185831_A1_6	TGAATAGTCCAGAGTTTACCTTGTGTTTGGCAATTGTGAAGGTGTGAAGATCATAGGCA	5666
WO_2019_216394_2	tga-atgcccga-gcag-----attcggtatt-----	5138

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

US_2016_0185831_A1_6	AGAACTTTACCTGCAAAAGAATACCATTTGGCAGGCGACGACTGCGTGCCATTGGCA	5786
WO_2019_216394_2	-----agttctacatttgctcaa-----actgggaggcagtgcata	5198
US_2016_0185831_A1_6	CTGGCAG---CAGCAATATCGTTATCGAAGATTGATATGTGTCTGGGCGATGGCATAA	5843
WO_2019_216394_2	aagactgtcccggaat-----actcggtg-----gaatgaggacgaggaaa-----	5240
US_2016_0185831_A1_6	GCATTGGAAGCCTG-GGTAGAGAAAACCAAGAGCTGAAGTCAGCTATGTTACGTTAAC	5902
WO_2019_216394_2	-ctt--gt-accggcggtagggagatc-----caatccactatga-caagataaac	5286
US_2016_0185831_A1_6	GGAGCGAAGTTCATTGATACCCAGAACGSACTGCGAATCAAACTTGGCAAGGGGGAAGT	5962
WO_2019_216394_2	agaa-----ga-----aatc--aataaggctg--tgatga	5313
US_2016_0185831_A1_6	GGCATGGCATCTCATCTACGAGAACGTCGAGATGATCAATTCGAGAA---CCCC	6019
WO_2019_216394_2	ggct-----gttgcgc--catcgaagaagtcgagacattcgatcccatgaagtcgcc	5365
US_2016_0185831_A1_6	ATACT-----GATTAACCAATTCTATTGACTT-----	6047
WO_2019_216394_2	gaccacagcgaagaagttgaacggcacattggaattatcgacatgaagggaactcgac	5425
US_2016_0185831_A1_6	-----CGCCTCTGCTGCGCAGA---ATCAGAG-ATCAGCCGTG	6082
WO_2019_216394_2	atcggaacattcaggttagaggcctcaaacagatgaacgagttgggagatgtaattg	5485
US_2016_0185831_A1_6	CAGATTGAGACGTGACATCAAGAATATCCGAGGACGAGCGTACCGCTGCCCAATA	6142
WO_2019_216394_2	aagagtgaaggatggg-----tggtgaaggc-----acat	5515
US_2016_0185831_A1_6	CAGCTCAAATGTTCCGATAGC---ATGCCCTGCAAA-----GATATCAAGCTT	6187
WO_2019_216394_2	ctgctgtagggttcctatgacgatgtggtcagatggaatgatctgagcctacaactc	5575
US_2016_0185831_A1_6	AGTGATAT-CTCCCTCAAACT-----GACTAGCGGAAA---GATAGCGTCTG	6231
WO_2019_216394_2	ggtgatttgacccccaatcacacgaatcagtgacattcaggactttgtgtggagctg	5635
US_2016_0185831_A1_6	TCTCAA--TGATAACGCAATGGCTACTTCTCAGGGCATGTGATCCCTGATGCAAAAAC	6289
WO_2019_216394_2	tctctgaagtttccgaggagggaac-----atgacctgactt-----c	5676
US_2016_0185831_A1_6	CTTAGCCCGAGTGCGA---AACGCAAGAAATCCAAATCCCAATAGCATCCGAAGACTGTG	6346
WO_2019_216394_2	cttc--gaggtgcgacagttgcgaacgtcgtgaatcacattg-----	5718
US_2016_0185831_A1_6	ATGGTCGAGAACATGAGAGCCTACGACAAAGGGAACCGGAC-----GAGGATTCTGCTG	6400
WO_2019_216394_2	-----aggcctgtctattctggaatcctatcttgcctgttgagtgac	5762
US_2016_0185831_A1_6	GGCTCTGACCGCCAAACTGTACCAACAATGTCAGGTTGTTCTCCATGCAAGCTAAA	6460
WO_2019_216394_2	tgctgaca--gc-gatc--ttc-----caagacacggtc-----agagccgag	5800
US_2016_0185831_A1_6	CTGGTGATAGTGCAATCGCATATGCTCAGAGTACTATCCCAAGCGTTGATTTGTAGT	6520
WO_2019_216394_2	-----atgac--caagtgctgctccagccttcaa---gaagg	5834
US_2016_0185831_A1_6	TGCCATGGCAAGATCTATCACCCAGAATTACGCTGATCCCCATCGCTGTGGGTGGTGCC	6580
WO_2019_216394_2	agcttgagc---ggaacaaccaggaaattcacgctgacccatcgctgtgggtggtgcc	5890
US_2016_0185831_A1_6	CTGGCGGGCTGGTCTCATGTCCTCATCGCTACCTCGTCGGCAGGAAGAGGAGTCAC	6640
WO_2019_216394_2	ctggcgggctggtctctcatgctctcctacgctcctcgtcggcagggaaggagtcac	5950
US_2016_0185831_A1_6	GCAGGCTACCAAGACTATCTAGTAAGGATCTTTTCCCTCTGCCAAAAATTATGGGGACAT	6700
WO_2019_216394_2	gcaggctaccagactatctagtaaggatcttttccctctgccaataattatggggacat	6010
US_2016_0185831_A1_6	CATGAAGCCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAAT	6760
WO_2019_216394_2	catgaagcccccttgagcatctgacttctggcctaataaggaaatttattttcattgcaat	6070
US_2016_0185831_A1_6	AGTGTGTTGAATTTTTGTGTCTCACTCGGAAGGACATAAGGGCGGCCGCTAGC	6817
WO_2019_216394_2	agtgtgttgaaatttttgtgtctctcactcggaaggacataaggcgccgctagc	6127

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 6 de D1 y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el ácido nucleico divulgado en D1, consiste en la secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de alérgeno que comprende Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de alérgeno que comprende Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 7 proporcione un ácido nucleico con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un ácido nucleico que codifica para una proteína quimérica que permite la expresión *in vivo* de la proteína y al suministrarse en ratones se denota el aumento de la producción de IgG1 e IgG2 y un aumento de IFN gamma (ejemplos 4 y 5, Fig,11 y 12), ya había sido previsto en dicho documento.

Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ácido nucleico conocido en D1 con el fin de proporcionar otro ácido nucleico alternativo?

Sin embargo, el incluir una secuencia que codifica para un dominio de un alérgeno Der p 1 o Der p 2 en un ácido nucleico, ya está divulgado en D2 que se refiere a un ácido nucleico que codifica un péptido señal de LAMP, un alérgeno Der p1 o Der p2, un dominio transmembrana y citoplasmático de LAMP y un segundo péptido señal de direccionamiento al endosoma o lisosoma (Abstract, Reivs. 1 a 8).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un dominio de un antígeno alérgeno como Der p 1 o Der p2 como lo enseña D2 en el ácido nucleico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ácido nucleico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013187906A1	1 a 12	Nivel inventivo
D2	WO2004019978	1 a 12	Nivel inventivo

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

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la 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° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967



Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0013967		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2019/018657		10 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
11/05/2018				X					
Solicitante									
ASTELLAS PHARMA 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 12
Palabras clave utilizadas	Nucleic acid, nucleotide, chimeric protein, allergen, Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der p 7, LAMP domain, signal peptide, SEQ ID NO: 2.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/62, A61K 31/7088, A61P 37/00, C12N 1/15, C12N 1/19, C12N 1/21, C12N 5/10, C12N 15/12, C12N 15/63

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	13189658	30/09/2013	-	-	A
	13189658	09/08/2013	-	-	A
	09027540	20/09/2010	-	-	A
LENS	US9950081B2	23/04/2018	-	-	A
	US20090208531A1	19/08/2009	-	-	A
	WO2009026183A1	25/02/2009	-	-	A
ISA/ EPO	JP2010-540500A US20170136121A1 EP2042193A1	24/12/2010	-	-	A
	WO2018093932A2	24/05/2018	-	-	A
ISA/ EPO/ PUBMED	Mueller, G. A., <i>et al.</i>	02/2016	-	-	A
	Banerjee, S., <i>et al.</i>	05/2015	-	-	A
LENS/ PATBASE/ ISA/ EPO/ GOOGLE PATENTS	JP2015-521467A WO2013187906 US20160185831A1 EP2861240	30/07/2015	1 a 12	Abstract, Reivs. 1 a 7, ejemplos 4 y 5, Fig.11 y 12	Y
PATBASE	US2004157307AA	12/08/2004	-	-	A
	US2010278904AA	04/11/2010	-	-	A
	US2015099297AA	09/04/2015	-	-	A
	US2015004189AA	01/01/2015	-	-	A



Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

	WO17203057A1	30/11/2017	-	-	A
	US2011104190AA	05/05/2011	-	-	A
	US2013309261AA	21/11/2013	-	-	A
	WO17140913A2	24/08/2017	-	-	A
	US2008274059AA	06/11/2008	-	-	A
	US2015182620AA	02/07/2015	-	-	A
	US2011318274AA	29/12/2011	-	-	A
PUBMED	Weghofer, M., et al.	01/04/2013	-	-	A
	Chen, K. W., et al.	08/2012	-	-	A
	Thomas W. R.	10/2015	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED	Pulsawat, P., et al.	03/2013	-	-	A
	Rolland-Debord, C., et al.	31/01/2014	-	-	A
	Zhao, B. B., et al.	2014	-	-	A
	Li, G. P., et al.	05/04/2005	-	-	A
GOOGLE	Li, G., et al.	10/2006	-	-	A
	Qiu, J., et al.	05/02/2006	-	-	A
	Wang, X., et al.	2010	-	-	A
	Kim, N., et al.	20/02/2006	-	-	A
	Sun, T., et al.	15/08/2015	-	-	A
	Li, C., et al.	05/2013	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US20090104213A1	23/04/2009	-	-	A
	WO2004019978A1	11/03/2004	1 a 12	Abstract, Reivs. 1 a 8	Y
	EP2388269B1	23/11/2011	-	-	A
	WO2014045084A1	27/03/2014	-	-	A
	US8541000B2	24/09/2013	-	-	A
	US9238062B2	19/01/2016	-	-	A
	US9296828B2	29/03/2016	-	-	A
	WO2012168487A1	13/12/2012	-	-	A
	US20020187158A1	12/12/2002	-	-	A
	US5973132A	26/10/2006	-	-	A
PUBMED/ GOOGLE PATENTS	US20140193450A1	10/07/2014	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Mueller, G. A., et al. (2016). Serological, genomic and structural analyses of the major mite allergen Der p 23. <i>Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> , 46(2), 365–376.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Banerjee, S., et al. (2015). Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. <i>The Journal of investigative dermatology</i> , 135(1), 102–109.			
O		Weghofer, M., et al. (2013). Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. <i>Journal of immunology</i> (Baltimore, Md. 1950), 190(7), 3059–3067.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Pulsawat, P., et al. (2013). Optimization of a Der p 2-based prophylactic DNA vaccine against house dust mite allergy. <i>Immunology letters</i> , 151(1-2), 23–30.			
		Chen, K. W., et al. (2012). Hypoallergenic Der p 1/Der p 2 combination vaccines for immunotherapy of house dust mite allergy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> , 130(2), 435–43.e4.			



Oficio N° 6448 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013967

	Rolland-Debord, C., <i>et al.</i> (2014). Block copolymer/DNA vaccination induces a strong allergen-specific local response in a mouse model of house dust mite asthma. <i>PloS one</i>, 9(1), e85976. Thomas W. R. (2015). Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. <i>Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology</i>, 64(4), 304–311. Zhao, B. B., <i>et al.</i> (2014). Generation of a chimeric dust mite hypoallergen using DNA shuffling for application in allergen-specific immunotherapy. <i>International journal of clinical and experimental pathology</i>, 7(7), 3608–3619. Li, G. P., <i>et al.</i> (2005). DNA vaccine encoding Der p 2 allergen generates immunologic protection in recombinant Der p 2 allergen-induced allergic airway inflammation mice model. <i>Chinese medical journal</i>, 118(7), 534–540. Li, G., <i>et al.</i> (2006). Therapeutic effects of DNA vaccine on allergen-induced allergic airway inflammation in mouse model. <i>Cellular & molecular immunology</i>, 3(5), 379–384. Qiu, J., <i>et al.</i> (2006). DNA vaccine encoding Der p2 allergen down-regulates STAT6 expression in mouse model of allergen-induced allergic airway inflammation. <i>Chinese medical journal</i>, 119(3), 185–190. Wang, X., <i>et al.</i> (2010). Derp2-mutant gene vaccine inhibits airway inflammation and up-regulates Toll-like receptor 9 in an allergic asthmatic mouse model. <i>Asian Pacific journal of allergy and immunology</i>, 28(4), 287–293. Kim, N., <i>et al.</i> (2006). Protective effect of the DNA vaccine encoding the major house dust mite allergens on allergic inflammation in the murine model of house dust mite allergy. <i>Clinical and molecular allergy: CMA</i>, 4, 4. Sun, T., <i>et al.</i> (2014). A DNA vaccine encoding a chimeric allergen derived from major group 1 allergens of dust mite can be used for specific immunotherapy. <i>International journal of clinical and experimental pathology</i>, 7(9), 5473–5483. Li, C., <i>et al.</i> (2013). Production of a chimeric allergen derived from the major allergen group 1 of house dust mite species in <i>Nicotiana benthamiana</i>. <i>Human immunology</i>, 74(5), 531–537.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (26/03/2023)	

