

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Señores  
**STRIDEBIO, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “VECTORES VIRALES RECOMBINANTES Y ÁCIDOS NUCLEICOS PARA PRODUCIRLOS”

**NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/062531.

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 21 de noviembre de 2019.

**PRIORIDAD:** US 62/770,202 21 de noviembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de composiciones y métodos mejorados para producir vectores AAV recombinantes.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un ácido nucleico que comprende, de 5' a 3', una repetición terminal invertida (ITR) 5', un promotor, una secuencia de transgén, una señal de poliadenilación y una ITR 3'. En algunas modalidades, la secuencia del transgén codifica la proteína frataxina (FXN). La proteína FXN puede ser, por ejemplo, la proteína FXN humana.

### 2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 21 de junio de 2021 bajo el N° NC2021/0008120.

### 3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No serán patentables:*

*(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”*

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 53 a 56 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método para tratar un sujeto que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz del ácido nucleico, el cual, corresponde a un método terapéutico que se encuentra exceptuado de patentabilidad.

### 4. De la solicitud de patente

#### 4.1. Título

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

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 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: "VECTOR VIRAL QUE COMPRENDE UN TRANSGÉN QUE CODIFICA PARA LA FRATAXINA (FXN) HUMANA".

#### 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 se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un ácido nucleico que comprende cinco elementos estructurales, ninguno de los cuales se encuentra caracterizado por su estructura que corresponde a su secuencia de nucleótidos, particularmente, no se menciona la secuencia del transgén codificante para la frataxina, ni la secuencia y/o el tipo de promotor empleado para su expresión, los cuales se consideran esenciales para la caracterización de la invención, teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado cualquier secuencia para dicho transgén, ni ha explorado cualquier promotor para su expresión; además, no cualquier promotor resultaría funcional para la expresión efectiva de dicho transgén en el tejido blanco requerido. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ácidos nucleicos explorados en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias del transgén y señalando el tipo de promotor empleado y su secuencia o, caracterizado la molécula de ácido nucleico por su secuencia completa de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 2 a 5 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a las repeticiones terminales invertidas 5' y 3' sin referir sus características técnicas esenciales estructurales que corresponden a sus secuencias de nucleótidos e incluyendo las expresiones "al menos una", "tiene una longitud de alrededor de (...) a alrededor de", "tiene la misma longitud" y/o "tienen longitudes diferentes" que son no limitativas e impiden establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las ITRs exploradas, esto se logra definiéndolas mediante sus opciones de secuencias de nucleótidos y eliminando los términos imprecisos o no limitativos.

Las reivindicaciones 6 a 8, 19, 21, 23, 25, 31, 34, 39, 42 y 43 no son claras porque, se refieren a las regiones estructurales del ácido nucleico o al ácido nucleico completo empleando los términos "al menos 95% idéntica" que son imprecisos e impiden establecer las opciones de secuencias exactas contempladas. Se sugiere al solicitante sustituir la referencia a porcentajes de identidad por las opciones de secuencias variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

La reivindicación 13 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a las opciones de promotores contempladas para el ácido nucleico, pero, la solicitud no ha explorado todas las secuencias reguladoras allí incluidas, muchas de las cuales podrían resultar no funcionales para la expresión del transgén en el tejido blanco. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los promotores explorados.

La reivindicación 20 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a la proteína codificada por el transgén señalando que es una proteína FXN humana; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier transgén que codifique cualquier proteína FXN humana. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas exploradas, esto se logra incluyendo las opciones de secuencias de aminoácidos que las caracterizan de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 24 no es clara porque presenta errores de redacción en la expresión *“una secuencia de Kozak inmediatamente 5’ con respecto a la secuencia de transgén”* que impiden establecer la localización de la estructura referida. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

La reivindicación 24 presenta errores de dependencia porque, se refiere como dependiente de ella misma. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones necesarias.

La reivindicación 35 no es clara ya que, hace referencia a un casete de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, pero ninguna de las reivindicaciones 1 a 34 mencionan un casete. Se sugiere hacer las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 38, 40 y 51 no son claras porque incluyen los términos *“una o más”* o *“al menos”* que son no limitativos e impiden establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante eliminarlos o sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 38 no es clara porque se refiere a una secuencia *“derivada”* que es un término ambiguo e impide determinar la estructura exacta a la cual se hace referencia. Se sugiere al solicitante eliminar los términos ambiguos que impidan establecer la estructura del objeto referido.

Las reivindicaciones 40 a 42 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una secuencia de *“relleno”* y dicho término no corresponde a una región estructural de un ácido nucleico conocida en el campo técnico; además, la solicitud no ha explorado cualquier tipo de secuencia o cualquier estructura con una identidad de *“al menos 95%”* con las secuencias de referencia suministradas. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias de manera que se refiera apropiadamente la región estructural referida y caracterizarla apropiadamente eliminando la referencia a porcentajes de identidad e incluyendo las opciones de secuencias de nucleótidos exploradas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 47 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un producto de tipo vector que pretende ser caracterizado por el método empleado para su obtención cuando el mismo puede ser definido por su estructura completa que contempla el ácido nucleico allí comprendido. Se recuerda al solicitante que únicamente es permisible reclamar un producto mediante su proceso de obtención cuando no es posible definirlo estructuralmente.

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

La reivindicación 51 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un vector recombinante AAV que comprende cualquier sustitución o mutación, sin referir posiciones específicas con respecto a una secuencia de referencia o las opciones de secuencias de aminoácidos variantes contempladas, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier vector viral con cualquier mutación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las secuencias exploradas, esto se logra eliminando la referencia a secuencias variantes de estructura indeterminada e incluyendo las opciones de secuencias variantes contempladas.

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.

Lo anterior porque, se reclama cualquier ácido nucleico que comprenda de 5' a 3': una repetición de terminal invertida de 5' (ITR); cualquier promotor; cualquier secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN); una señal de poliadenilación; y una ITR de 3', pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para un vector que comprende un casete de transferencia que contiene un ADNc que codifica frataxina humana (SEQ ID NO: 19 o 20) flanqueado por dos ITR (SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 o 3) que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 28-64 (Págs. 39 a 41).

#### 5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un ácido nucleico que comprende de 5' a 3': una repetición de terminal invertida de 5' (ITR); un promotor; una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN); una señal de poliadenilación; y una ITR de 3', y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2016115503, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

**Grupo inventivo 1:** Un ácido nucleico SEQ ID NO: 28 que comprende de 5' a 3': una repetición de terminal invertida de 5' (ITR), un promotor, una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN), una señal de poliadenilación y una ITR de 3'; un plásmido que lo comprende, una célula que lo comprende, un vector AAV recombinante que comprende el ácido nucleico, un método para producir el vector y una composición que comprende el ácido nucleico (Reivindicaciones 1 a 52 parcialmente).

Los grupos inventivos 2 a 36 corresponden a cada uno de los respectivos ácidos nucleicos SEQ ID NO: 29 a 63, plásmidos, células huésped, vectores y métodos que los comprenden (Reivindicaciones 1 a 52 parcialmente).

**Grupo inventivo 37:** Un ácido nucleico SEQ ID NO: 64 que comprende de 5' a 3': una repetición de terminal invertida de 5' (ITR), un promotor, una secuencia de transgén que

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

codifica la proteína frataxina (FXN), una señal de poliadenilación y una ITR de 3'; un plásmido que lo comprende, una célula que lo comprende, un vector AAV recombinante que comprende el ácido nucleico, un método para producir el vector y una composición que comprende el ácido nucleico (Reivindicaciones 1 a 52 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de noviembre 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:

| Ítem | Documento    | Título                                                                                                                                    | Fecha de publicación     |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| D1   | WO2016115503 | “Central nervous system targeting polynucleotides”                                                                                        | 21 de julio de 2016      |
| D2   | WO2016150964 | “Methods and pharmaceutical composition for the treatment and the prevention of neurological phenotype associated with friedreich ataxia” | 29 de septiembre de 2016 |

D1<sup>1</sup> divulga composiciones y métodos para la preparación y elaboración de polinucleótidos terapéuticos que codifican cargas para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central (CNS) (Pág. 1, Resumen)

D2<sup>2</sup> divulga un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para el gen frataxina (FXN) (Pág. 1, Resumen).

## 7. 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.

### 7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0008120 del 21 de junio de 2021) se refiere a: “Un ácido nucleico que comprende, de 5' a 3': una

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/WO2016115503A1/en?q=WO2016115503>

<sup>2</sup><https://patents.google.com/patent/WO2016150964A1/en?q=WO2016150964>

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

repetición de terminal invertida de 5' (ITR); un promotor; una secuencia de transgén; una señal de poliadenilación; y una ITR de 3'; donde la secuencia del transgén codifica la proteína frataxina (FXN)". A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                         | D1                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un ácido nucleico que comprende de 5' a 3':                        | Un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: (Pág. 111, Reivs. 1 a 5) |
| una repetición de terminal invertida de 5' (ITR);                  | una repetición terminal invertida (ITR) en el 5' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                         |
| un promotor;                                                       | Una región promotora (Pág. 111, Reiv. 5)                                                                          |
| una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN) | Una secuencia que codifica una proteína frataxina humana (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                 |
| una señal de poliadenilación; y                                    | Una señal de poliA (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                                                       |
| una ITR de 3'                                                      | Y una repetición terminal invertida (ITR) en el 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                       |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que, el polinucleótido tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94, en donde, la SEQ ID NO: 79 del documento D1 comprende con un 100% de identidad y cobertura entre sus posiciones 1764 a 2396 el transgén que codifica la frataxina SEQ ID NO: 19 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento N° 1.

```
SEQ_ID_NO_19          -----ATGTGGACTCTCGGGCGCCGCGCAGTAGCCGGCCTC 36
W02016115503_79      TGTACCCGCGGCCGATCCACCGGTATGTGGACTCTCGGGCGCCGCGCAGTAGCCGGCCTC 1800
                        *****

SEQ_ID_NO_19          CTGGCGTCACCCAGCCCAGCCAGGCCAGACCCTCACCCGGGTCCCAGGCCGCGCAGAG 96
W02016115503_79      CTGGCGTCACCCAGCCCAGCCAGGCCAGACCCTCACCCGGGTCCCAGGCCGCGCAGAG 1860
                        *****

SEQ_ID_NO_19          TTGGCCCCACTCTGCGGCGCGCGTGGCTGCGCACCGACATCGATGCGACCTGCACGCC 156
W02016115503_79      TTGGCCCCACTCTGCGGCGCGCGTGGCTGCGCACCGACATCGATGCGACCTGCACGCC 1920
                        *****

SEQ_ID_NO_19          CGCCGCGCAAGTTTGAACCAACGTGGCCTCAACCAGATTTGGAATGTCAAAAAGCAGAGT 216
W02016115503_79      CGCCGCGCAAGTTTGAACCAACGTGGCCTCAACCAGATTTGGAATGTCAAAAAGCAGAGT 1980
                        *****

SEQ_ID_NO_19          GTCTATTTGATGAATTTGAGGAAATCTGGAACCTTTGGGCCACCCAGGCTCTCTAGATGAG 276
W02016115503_79      GTCTATTTGATGAATTTGAGGAAATCTGGAACCTTTGGGCCACCCAGGCTCTCTAGATGAG 2040
                        *****

SEQ_ID_NO_19          ACCACCTATGAAAGACTAGCAGAGGAAACGCTGGACTCTTTAGCAGAGTTTTTTGAAGAC 336
W02016115503_79      ACCACCTATGAAAGACTAGCAGAGGAAACGCTGGACTCTTTAGCAGAGTTTTTTGAAGAC 2100
                        *****

SEQ_ID_NO_19          CTTGCAGACAAGCCATACACGTTTGAGGACTATGATGTCTCCTTTGGGAGTGGTGTCTTA 396
W02016115503_79      CTTGCAGACAAGCCATACACGTTTGAGGACTATGATGTCTCCTTTGGGAGTGGTGTCTTA 2160
                        *****

SEQ_ID_NO_19          ACTGTCAAACCTGGGTGGAGATCTAGGAACCTATGTGATCAACAAGCAGACGCCAAACAAG 456
W02016115503_79      ACTGTCAAACCTGGGTGGAGATCTAGGAACCTATGTGATCAACAAGCAGACGCCAAACAAG 2220
                        *****

SEQ_ID_NO_19          CAAATCTGGCTATCTTCTCCATCCAGTGACCTAAGCGTTATGACTGGACTGGGAAAAAC 516
W02016115503_79      CAAATCTGGCTATCTTCTCCATCCAGTGACCTAAGCGTTATGACTGGACTGGGAAAAAC 2280
                        *****

SEQ_ID_NO_19          TGGGTGTACTCCACGACGGCGTGTCCCTCCATGAGCTGCTGGCCGACAGCTCACTAAA 576
W02016115503_79      TGGGTGTACTCCACGACGGCGTGTCCCTCCATGAGCTGCTGGCCGACAGCTCACTAAA 2340
                        *****

SEQ_ID_NO_19          GCCTTAAAAACCAAACCTGGACTTGTCTTCTTGGCCTATTCCGGAAAAGATGCTTGA --- 633
W02016115503_79      GCCTTAAAAACCAAACCTGGACTTGTCTTCTTGGCCTATTCCGGAAAAGATGCTTGA 2400
                        *****
```

**Alineamiento N° 1: Entre el polinucleótido SEQ ID NO. 79 (W02016115503\_79) del documento D1 y la secuencia del transgén de la frataxina SEQ ID NO: 19, se evidencia 100% de identidad y cobertura.**



Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

El documento D1 se refiere a una partícula AAV que comprende el polinucleótido empacado en una cápside de un serotipo seleccionado de: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47 (Pág. 111, Reiv. 12) y, menciona que, el marco abierto de lectura del polinucleótido codifica una frataxina humana optimizada en uso codónico (Pág.111, Reiv. 4) en el cual, la secuencia carga está operablemente unida a un promotor compatible con la célula objetivo, ya sea un promotor específico de especie, inducible, tejido específico o específico de ciclo celular, en donde dicho promotor es eficiente para la expresión de la carga codificada por el genoma viral en la célula blanco; en algunas realizaciones el promotor es una combinación de 382 nucleótidos de la secuencia activadora de CMV y 260 nucleótidos de la secuencia promotora de CBA.

Además, señala que los promotores que promueven la expresión en la mayoría de los tejidos incluyen pero no se limitan a la subunidad la del factor de elongación humano (EFla), el promotor intermediario-temprano de citomegalovirus (CMV), el promotor de la beta actina de pollo (CBA) y su derivado CAG, el promotor de la beta glucuronidasa (GUSB) o el promotor de la ubiquitina C (UBC), promotor EF-la, promotor PGK (Pág. 9, Párr. [0052] – [0063]) y, menciona que, los plásmidos comprenden una secuencia Kozak completa o parcial (Pág. 82, Párr. [00395]).

D1 se refiere a los métodos para la producción de los vectores virales que comprenden contactar la célula en replicación viral con el constructo de vector que comprende el polinucleótido (Pág. 15, Párr. [0082]), en donde los constructos que comprenden el ácido nucleico que codifica el transgén pueden ser plásmidos (Pág. 16, Párr. [0087]), se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las partículas AAV para infusión prolongada (Pág. 33, Párr. [00168]) y, señala que, las partículas AAV pueden comprender ssAAV o scAAV de cualquiera de los serotipos descritos (Pág. 28, Párr. [0153]) y pueden contener dos o más mutaciones (Pág. 36, Párr. [0036]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 9 a 15, 18, 20, 22, 23, 24 y 44 a 52 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

## 7.2. 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 6 (NC2021/0008120 del 21 de junio de 2021) se refiere a: *“El ácido nucleico de la reivindicación 1, donde la ITR 5’ comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1, o una secuencia al menos 95 % idéntica a esta”*. 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 de 5' a 3':                                                                           | Un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: (Pág. 111, Reivs. 1 a 5) | Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico (Pág. 33, Reiv. 1) |
| una repetición de terminal invertida de 5' (ITR) que comprende la SEQ ID NO: 1 o una secuencia al menos 95% idéntica; | una repetición terminal invertida (ITR) en el 5' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                         | No se menciona                                                             |
| un promotor;                                                                                                          | Una región promotora (Pág. 111, Reiv. 5)                                                                          | No se menciona                                                             |
| una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN)                                                    | Una secuencia que codifica una proteína frataxina humana (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                 | Que codifica para la Frataxina (Pág. 33, Reiv. 1)                          |
| una señal de poliadenilación; y                                                                                       | Una señal de poliA (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)                                                                       | No se menciona                                                             |

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Table with 3 columns: una ITR de 3', Y una repetición terminal invertida (ITR) en el 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5), No se menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: una repetición terminal invertida (ITR) en el 5', una región promotora, una secuencia que codifica una proteína frataxina humana, una señal de poliA y una repetición terminal invertida (ITR) en el 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5), en donde la SEQ ID NO: 79 comprende con un 85,5% de identidad y un 93,8% de identidad las respectivas secuencias ITR 5' y 3' de la solicitud SEQ ID NO: 1 y 2 como se evidencia en los alineamientos N° 2 y 3.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

Table with 3 columns: SEQ\_ID\_NO\_1, Sequence alignment, Position. Rows show alignment for SEQ\_ID\_NO\_1 (W02016115503\_79) with positions 7, 60, 67, 120, 127, 177, 141, 237.

Alineamiento N° 2: Entre la secuencia del ITR 5' SEQ ID NO: 1 de la solicitud y las posiciones 1 a 237 de la secuencia del polinucleótido SEQ ID NO: 79 (WO2016115503\_79) del documento D1.

Table with 3 columns: SEQ\_ID\_NO\_2, Sequence alignment, Position. Rows show alignment for SEQ\_ID\_NO\_2 (W02016115503\_79) with positions 30, 2700, 90, 2760, 113, 2820.

Alineamiento N° 3: Entre la secuencia del ITR 3' SEQ ID NO: 2 de la solicitud y las posiciones 2640 a 2820 de la secuencia del polinucleótido SEQ ID NO: 79 (WO2016115503\_79) del documento D1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el polinucleótido divulgado en D1, consiste en que el ITR 5' del polinucleótido de la solicitud difiere en un 9,5% de su secuencia con respecto al ITR 5' incluido en el polinucleótido del documento D1.

No se evidencia un efecto técnico asociado a emplear una secuencia SEQ ID NO: 1 para el ITR 5' o una secuencia con al menos 95% de identidad con la misma porque, es bien sabido que las secuencias ITR pueden presentar variaciones ya que pueden derivarse de diversos serotipos de vectores adenovirales o pueden haber sido optimizadas para su expresión en un organismo particular, siempre que, conserven su función como secuencias reguladoras virales tal y como sucede con la alternativa de ITR 5' incluida en el documento D1. Además, la solicitud no ha explorado todas las posibles secuencias de ITR 5' que comprendan hasta un 95% de identidad con la SEQ ID NO: 1.

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

Sin embargo, un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para la frataxina (FXN) (Pág. 33, Reiv. 1), ya había sido divulgado en el documento D2

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

que menciona que, el vector es de un virus adenoasociado y no se limita a un serotipo particular, dicho vector comprende secuencias flanqueantes ITR funcionales y, dichas secuencias, no necesariamente corresponden a secuencias para ITR silvestres ya que, pueden ser alteradas mediante inserción, delección o sustitución de nucleótidos conservando su funcionalidad en la replicación y empaquetamiento viral y pueden ser incorporadas a los vectores AAV mediante técnicas conocidas para obtener polinucleótidos operativamente unidos a los componentes en la dirección de transcripción y elementos de control (Pág. 12, Líneas 14 a 26).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias ITR variantes de acuerdo con lo sugerido en el documento D2, en un polinucleótido como el divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que, el marco abierto de lectura del polinucleótido codifica una frataxina humana optimizada en uso codónico (Pág.111, Reiv. 4), una partícula AAV que comprende el polinucleótido empackado en una cápside de un serotipo seleccionado de: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47 (Pág. 111, Reiv. 12) y menciona que la secuencia carga está operablemente unida a un promotor compatible con la célula objetivo, ya sea un promotor específico de especie, inducible, tejido específico o específico de ciclo celular, en donde dicho promotor es eficiente para la expresión de la carga codificada por el genoma viral en la célula blanco; en algunas realizaciones el promotor es una combinación de 382 nucleótidos de la secuencia activadora de CMV y 260 nucleótidos de la secuencia promotora de CBA (Pág. 9, Párr. [0052] – [0063]).

Además, señala que los promotores que promueven la expresión en la mayoría de los tejidos incluyen, pero no se limitan a la subunidad la del factor de elongación humano (EFla), el promotor intermediario-temprano de citomegalovirus (CMV), el promotor de la beta actina de pollo (CBA) y su derivado CAG, el promotor de la beta glucuronidasa (GUSB) o el promotor de la ubiquitina C (UBC), promotor EF-la, promotor PGK (Pág. 9, Párr. [0052] – [0063]).

D1 se refiere a los métodos para la producción de los vectores virales que comprenden contactar la célula en replicación viral con el constructo de vector que comprende el polinucleótido (Pág. 15, Párr. [0082]), en donde los constructos que comprenden el ácido nucleico que codifica el transgén pueden ser plásmidos (Pág. 17, Párr. [0087]), se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las partículas AAV para infusión prolongada (Pág. 33, Párr. [00168]) y señala que las partículas AAV pueden comprender ssAAV o scAAV de cualquiera de los serotipos descritos (Pág. 28, Párr. [0153]).

Las reivindicaciones 7, 8, 16, 17, 19, 21 y 25 a 43 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

## 8. Conclusión

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas                  | Requisito que afecta |
|------|--------------|---------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016115503 | 1 a 5, 9 a 15, 18, 20, 22, 23, 24 y 44 a 52 | Novedad              |
|      |              | 6 a 8, 16, 17, 19, 21 y 25 a 43             | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2016150964 | 6 a 8, 16, 17, 19, 21 y 25 a 43             | Nivel inventivo      |

Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

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° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|--|
| Solicitud No.<br>NC2021/0008120                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       | Examen de patentabilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       | 1°                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | X                                                                           | 2°                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3°                                     |                                               | Revoca                |  |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/US2019/062531                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)<br>21 de noviembre de 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)<br>21 de noviembre de 2018                                                                                                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             | Prioridad<br>X                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | Presentación                                  |                       |  |
| Solicitante<br>STRIDEBIO, INC.                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Art. 14                                                                                                                                                                                                                                                                       | -                                                                     | Art. 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                           | Art. 20                                                                                                                                                                                     | 53 a 56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |                                               | 1 a 52 (parcialmente) |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             | 1 a 52                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             | NUCELIC ACID, ADENOVIRAL VECTOR, FRATAXIN, FXN.                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             | CIP: C07K 14/47, C12N 15/86, C12N 15/861                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas                                                                                                                                                                                                                             | N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Reivindicaciones /Secuencias afectadas                                      | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |                       |  |
| SIPI                                                                                                                                                                                                                                                                          | CO NC2018/0004564                                                     | 27/04/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | CO NC2019/0005611                                                     | 29/05/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| ISA EPO                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO2016150964                                                          | 29/09/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6 a 8, 16, 17, 19, 21 y 25 a 43                                             | (Pág. 33 Reiv. 1), (Pág. 12, Líneas 14 a 26).                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | Y                                             |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO2017077451                                                          | 11/05/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO2018204764                                                          | 08/11/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | US2009221620                                                          | 03/09/2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO2016115503                                                          | 21/07/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1 a 5, 9 a 15, 18, 20, 22 a 24 y 44 a 52<br>6 a 8, 16, 17, 19, 21 y 25 a 43 | (Pág. 111 Reiv. 5), (Pág.111, Reiv. 4), (Pág. 111, Reiv. 12), (Párr. [0052] –[0063]), (Pág. 15, Párr. [0082]), (Pág. 17, Párr. [0087]), (Pág. 33, Párr. [00168]) y (Pág. 28, Párr. [0153]). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | X<br>Y                                        |                       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | US2016256571                                                          | 08/09/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |                       |  |
| Piguet, F.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       | 01/08/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                           | -                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.<br><br>O<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. |                                                                       | Piguet, F., de Montigny, C., Vaucamps, N., Reutenauer, L., Eisenmann, A., & Puccio, H. (2018). Rapid and Complete Reversal of Sensory Ataxia by Gene Therapy in a Novel Model of Friedreich Ataxia. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 26(8), 1940–1952.<br><a href="https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.006">https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.006</a> |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| <sup>(2)</sup> Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |
| “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.                                                                                                                                                                       |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             | “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. |                                        |                                               |                       |  |
| “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             | “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.                                                                                                                                                                          |                                        |                                               |                       |  |
| “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.                                     |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |                       |  |



Oficio N° 21268 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“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.</p> |
| <p>Fecha del reporte de búsqueda: (23/10/2023)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

