

P- 2021/37181

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0017692**Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en Nueva York, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7707** notificado electrónicamente el 2 de mayo de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

El examinador afirma que el título de la invención "PARTÍCULAS VIRALES MODIFICADAS Y USOS DE ESTAS" no se relaciona con el objeto de la solicitud contenida en las reivindicaciones, por lo que propone modificar el título a "PARTÍCULAS VIRALES QUIMÉRICAS QUE COMPRENDEN UN MIEMBRO DE UN PAR DE UNIÓN PROTEÍNA:PROTEÍNA Y COMPOSICIONES QUE LAS CONTIENEN".

Al respecto, el solicitante se permite manifestar su desacuerdo, toda vez que el título propuesto no abarca con precisión los conceptos inventivos de la presente solicitud. En este sentido, con el fin de superar la objeción, el solicitante se permite modificar el título para que en adelante se lea: "PARTÍCULAS DE AAV QUE COMPRENDEN SENCUENCIAS DE AAV DE ANIMALES NO PRIMATES".

2. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este

memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de ciento veintiocho (128) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 22 de diciembre de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se unificó la redacción en referencia a la proteína de cápside AAV en relación con las proteínas de cápside AAV VP1, AAV VP2 y AAV VP3 a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- 1.2 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:
 - 1.2.1 Especificar que la proteína de la cápside de AAV VP1, AAV VP2 y AAV VP3 comprende al menos 5 aminoácidos con 100% de identidad frente a al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de un AAV de animal no primate y al menos 5 aminoácidos que tienen 100% de identidad a un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es igual al AAV de animal no primate. Dicha modificación se sustenta en las páginas 87 y 98 de la descripción.
 - 1.2.2 Incluir en las características que las proteínas de cápside AAV VP1, AAV VP2 y AAV VP3 son de animales no primates. Dicha aclaración se sustenta en las páginas 7 y 48 de la descripción.
- 1.3 Se eliminaron los términos “*preferentemente*”, “*opcionalmente*”, “*por ejemplo*”, “*identidad de secuencia significativa*” y “*AAV remoto*” del capítulo reivindicatorio. Además, las características derivadas del término “*opcionalmente*” se dividieron en reivindicaciones dependientes, como es el caso de la nueva reivindicación 44, 53 y 118.
- 1.4 Se reemplazó la referencia a partículas virales por partículas de AAV a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- 1.5 Se incluyó la nueva reivindicación 2 con el fin de reclamar las modificaciones sobre las proteínas de cápside de AAV. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 8, 9 y 11 de la descripción.
- 1.6 Se modificó la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 3), con el fin de restringir la caracterización únicamente a que un primer miembro de un par de

unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV.

- 1.7 Se incluyó la nueva reivindicación 4, con el fin de establecer que las modificaciones de la partícula AAV pueden ser solo una etiqueta detectable o una mutación puntual que reduce el tropismo. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 8, 9 y 11 de la descripción.
- 1.8 Se modificó la antigua reivindicación 3 (nueva reivindicación 5), con el fin de restringir la caracterización únicamente a que la secuencia ITR tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia de ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.
- 1.9 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 4, y 8 a 10 (nuevas reivindicaciones 6, 10 a 12), con el fin de restringir el alcance a las proteínas de cápside que comprenden una secuencia de aminoácidos quimérica con al menos 5 aminoácidos que tiene 100% de identidad con el AAV de animal no primate. Dicha característica se sustenta en las páginas 87, 98 y 107 de la descripción.
- 1.10 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 18, 56, 70, 90, 109 a 115 y 134 a 136. Además, se ajustó la numeración y la dependencia del documento.
- 1.11 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 19, 57 y 91 (nuevas reivindicaciones 20, 59 y 90), con el fin de reemplazar el término "lobo marino" por "mamífero" y "dragón barbudo" por "animal escamoso". Dichos remplazos se sustentan en la modalidad 26 y 29 de la página 134 de la descripción.
- 1.12 Se modificó la antigua reivindicación 38 (nueva reivindicación 39) con el fin de:
 - 1.12.1 Restringir el alcance únicamente a las proteínas de cápside que comprenden una secuencia de aminoácidos quimérica con al menos 5 aminoácidos que tiene 100% de identidad con el AAV de animal no primate
 - 1.12.2 Eliminar la referencia a modificaciones en las proteínas cápside AAV quimérica de las características (a) y (c) de la descripción.

- 1.13 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 51 a 53 (nuevas reivindicaciones 54 a 56), de modo que, en lugar de hacer referencia a una porción del anticuerpo, ahora hacen referencia a una porción de unión a antígeno de este.
- 1.14 Se modificó la antigua reivindicación 71 (nueva reivindicación 72) con el fin de:
- 1.14.1 Aclarar que el gen *cap* AAV tiene al menos 15 aminoácidos con 100% de identidad en relación al gen *cap* AAV de un animal no primate. Dicha aclaración se sustenta en las páginas 45 y 87 de la descripción.
 - 1.14.2 Aclarar que la molécula de ácido nucleico además comprende un gen *rep* de AAV. Dicha aclaración se sustenta en la página 43 y 45 de la descripción.
 - 1.14.3 Incluir las características de la antigua reivindicación 72 con el fin de definir las características del gen *rep* de AAV.
- 1.15 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 117 y 118 (nuevas reivindicaciones 109 y 110) con el fin de remplazar la referencia a “*nucleótido flanqueado*” por “*polinucleótido de interés que está flanqueado*”.
- 1.16 Asimismo, en las reivindicaciones posteriores, se reemplazó la referencia a “*nucleótido de interés*” por “*polinucleótido de interés*”.
- 1.17 Se modificó la antigua reivindicación 132 (nueva reivindicación 125) de modo que ahora se refiere a un método *in vitro*. Esta modificación encuentra sustento en la línea 3 de la página 59 de la descripción.
- 1.18 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 121, 130 y 138 (nuevas reivindicaciones 113, 123 y 128) con el fin de eliminar la referencia a una porción del sistema CRISPR/Cas allí mencionado.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

4. Excepción de Patentabilidad

El examinador considera que las reivindicaciones 132 a 138 se refieren a materia no patentable de conformidad con los requerimientos del artículo 20 literal (d) de la Decisión 486, pues se relacionan con un método de entrega de un nucleótido de interés a una célula objetivo, que se podría interpretar como métodos de tratamiento.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, únicamente con el fin de dar continuidad al proceso, y sin perjuicio o renuncia a los derechos del Solicitante, la antigua reivindicación 132 (nueva reivindicación 135) se modificó para reclamar un método *in vitro*, el cual excluye completamente la posibilidad de que se lleve a cabo como método de tratamiento, ya que como establece su significado en la Real Academia de la Lengua Española dicho término se define como:

"Se emplea con el sentido de 'fuera del organismo, utilizando métodos experimentales en el laboratorio'"¹.

Cabe aclarar que dicha modificación también restringe el alcance de la antigua reivindicación 133 (nueva reivindicación 126).

Por otra parte, las reivindicaciones 134-136 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio. De ese modo, el solicitante sostiene respetuosamente que las reivindicaciones modificadas no se refieren a un método de tratamiento, y por ende reclaman materia susceptible de patentabilidad. En consecuencia, el solicitante solicita respetuosamente el retiro de la presente objeción.

¹ <https://www.rae.es/dpd/in%20vitro>

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

5.1 El examinador señala que el conjunto de reivindicaciones comprende un exceso de reivindicaciones independientes que se refieren a una proteína viral caracterizada por la proteína de la cápside, lo que no permite dar claridad a la materia que se busca reclamar. Puntualmente, el examinador se refiere a las reivindicaciones 1 a 4 y 38. En ese sentido, el examinador sugiere volver a redactar las reivindicaciones incluyendo una sola reivindicación independiente y permitir que las modalidades adicionales de la partícula se divulguen en las reivindicaciones dependientes.

Sin aceptar la presente objeción, pero únicamente para dar continuidad al proceso, y sin perjuicio o renuncia a los derechos del Solicitante, las reivindicaciones 2-4 se modificaron de modo que ahora dependen de la reivindicación 1, dirigida a una partícula AAV recombinante. Además, la antigua reivindicación 38 (nueva reivindicación 39) se refiere a una proteína de la cápside AAV, que el solicitante sostiene que es una categoría inventiva de producto diferente a una partícula AAV. En consecuencia, el solicitante sostiene respetuosamente que las presentes reivindicaciones comprenden una reivindicación independiente por categoría inventiva y, por lo tanto, son claras y concisas.

5.2 El examinador menciona que las reivindicaciones 1 a 4 y 38 no están correctamente definidas y carecen de claridad y soporte en la descripción, ya que, en su opinión, no incluyen todas las características técnicas esenciales necesarias para definir el alcance de la invención. Por lo tanto, el examinador sugiere incluir la secuencia de la cápside, la modificación y su posición en dicha secuencia, la secuencia ITR y los serotipos AAV de los que provienen la cápside y el ITR, teniendo en cuenta la evidencia suministrada en la descripción.

El solicitante discrepa respetuosamente la opinión del examinador. En ese sentido, el solicitante sostiene que exigir limitaciones de secuencia para las reivindicaciones anteriores limitaría indebidamente el alcance de la protección abarcada por la presente invención, porque el

concepto inventivo de la invención no se limita a secuencias específicas. Como se describe con más detalle a continuación con respecto a la objeción de la actividad inventiva, el concepto inventivo de la presente invención se refiere al suministro de proteínas de cápside AAV (y partículas de AAV de las mismas) que comprenden secuencias de cápside AAV de animales no primates que son capaces de infectar a un huésped mamífero. La inclusión de limitaciones de secuencia para las citas mencionadas anteriormente privaría al solicitante de cualquier beneficio que se derive de la divulgación pública de la invención, ya que un posible infractor podría eludir fácilmente las reivindicaciones, por ejemplo, haciendo sustituciones de aminoácidos conservadores, haciendo sustituciones de nucleótidos degenerados, etcétera.

En consecuencia, el solicitante afirma que las reivindicaciones modificadas abarcan el concepto inventivo de la invención para la que se solicita la protección y, por lo tanto, comprenden las características técnicas esenciales adecuadas para definir una razonable generalización de la evidencia suministrada en la descripción.

5.3 El examinador considera que las reivindicaciones 1 a 4 y 38 no son claras, ya que las expresiones "*porción de la misma*", "*cualquier porción*", "*un AAV remoto*" y "*un AAV de un animal no primate*" son ambiguas e imprecisas para definir el alcance de la invención. Así mismo, el examinador señala que las reivindicaciones 1 a 4, 8 a 10, 38, 51 a 53, 71, 72, 80 a 82, 121 y 30 no serían claras, ya que el término "*porción*" se considera ambiguo.

Al respecto el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo, ya que considera que los términos son claros dado que una persona versada en la materia estaría en la capacidad de comprender dichas referencias con base en su conocimiento en el campo y en la evidencia suministrada en la descripción.

Puntualmente, en relación con el término "*porción*" o "*porción de la misma*", la persona normalmente versada entendería qué porción de la proteína de la cápside debe seleccionarse para que la estructura reclamada por la reivindicación sea funcional.

Ahora bien, únicamente con el fin de facilitar el trámite, se ha eliminado el término "*AAV remoto*" del capítulo reivindicatorio, de manera que es posible dar por superada esta objeción.

Finalmente, el término "*un AAV de un animal no primate*", el solicitante se permite señalar que dicho término es empleado en el campo técnico y, por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no tendría dificultades en entender el alcance de la reivindicación. Además, el

solicitante desea resaltar que dicho término se explica en detalle en la Tabla 2 de la solicitud y en el último párrafo de la página 18: *"En algunas modalidades, el AAV de no primate es un AAV de ave (AAAV), un AAV de lobo marino o un AAV de dragón barbudo. En algunas modalidades, el AAV de animal no primate es un AAAV y, opcionalmente, una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside de AAAV comprende una modificación en la posición I444 o I580 de una proteína de la cápside VP1 de AAAV (..)"*

En ese sentido, se solicita reconsiderar la objeción al respecto.

5.4 El examinador también considera que las reivindicaciones 1 a 4, 8 a 14, 35, 38, 66, 71, 72, 80 a 86 y 100 no serían claras ya que se refieren a la *"identidad de secuencia significativa"*, lo cual es impreciso para definir el alcance estructural de la invención.

Al respecto, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de dar continuidad al proceso, se ha decidido eliminar dicho término del capítulo reivindicatorio. En ese sentido es posible dar por superada la presente objeción.

5.5 Por otra parte, el examinador se opone a las reivindicaciones 1 a 4, 8 a 14, 35, 38, 66, 71, 72, 80 a 86 y 100 ya que se refieren al 95% de la identidad para definir el alcance estructural de la invención. El uso de estos porcentajes de identidad también cubriría una sin número de estructuras diferentes no admitidas en el alcance de la invención desde la perspectiva del examinador. Por lo tanto, el examinador sugiere reemplazar las referencias a los porcentajes de identidad con la secuencia específica (SEQ ID NO:) Análogamente, se objetaron las reivindicaciones 35, 66 y 100.

Al respecto, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso ha decidido modificar las reivindicaciones independientes de modo que ahora se refieren a secuencias con el 100% de identidad en al menos 5 o 15 aminoácidos con respecto a las secuencias a las que se refiere cada reivindicación.

Cabe resaltar que, en las reivindicaciones dependientes, las variantes que cubren el 95% de ciertas estructuras se han preservado dado que ellas no definen en el alcance de la invención y representan una razonable generalización de las opciones contempladas en la evidencia que

provee la descripción. En ese sentido amablemente se solicita reconsiderar su opinión y dar por superada la presente objeción.

- 5.6** El examinador también se opone a la claridad de las reivindicaciones 1 a 4 y 38 porque la expresión "*reduce el tropismo natural de la partícula viral AAV*" se refiere a un resultado a alcanzar y no se relaciona con las características técnicas estructurales de la partícula reivindicada. De ahí que el examinador considera que el alcance del capítulo reivindicatorio podría abarcar alternativas futuras no exploradas en la solicitud.

Al respecto, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con el examinador ya que, de acuerdo con la práctica local, este tipo de resultados son permitidos siempre y cuando se incluya la total de las características técnicas esenciales de la invención en la reivindicación independiente. Aunado a esto, se desea resaltar que la reivindicación independiente 1 se ha modificado para incluir todas las características técnicas que definen el alcance de la partícula de AAV recombinante (tal como se demostró en los argumentos presentados en la objeción 5.2 de este documento). En ese sentido, es posible atribuir a la partícula de cápside de AAV definida en la reivindicación 1 dicho resultado sin que esto abarque estructuras que vayan más allá de la evidencia que suministra la descripción. Por lo tanto, respetuosamente se solicita dar por superada la presente objeción.

- 5.8** El Examinador objeta las reivindicaciones 1 a 4, 8 a 14, 28, 35, 38, 42, 50, 66, 71, 72, 80 a 86, 100, 109 y 125 los términos "*preferiblemente*", "*opcionalmente*" y "*por ejemplo*", ya que, en su opinión, hacen opcionales las características de la invención reivindicada y no permiten definir adecuadamente el alcance de la invención.

Sin consentir a la opción del examinador, y únicamente con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, se han eliminado dichos términos del contenido del capítulo reivindicatorio y se han dividido las características opcionalmente en nuevas reivindicaciones dependientes. En ese sentido es posible dar por superar la presente objeción.

- 5.9** Además, el examinador se opone a las reivindicaciones 1 a 4, 8 a 14, 36 a 38, 71, 72, 80, 86, 105, 114, 115 y 122 ya que los términos "*AAV de animales no primates*", "*AAV remotos*", "*segundo AAV*", "*AAV de animales primates*" y "*cápside de referencia*" se consideran insuficientemente descriptivos para definir el alcance estructural de la invención.

Tal como se mencionó en los argumentos presentados en la objeción 5.3, una persona versada en la materia entendería su significado de "AAV de animales primates y no primates" de acuerdo con el último párrafo de la página 18 de la descripción. Así mismo entendería el significado de "segundo AAV" de conformidad con las líneas 3 a 9 de la página 71 de la descripción.

Por último, el solicitante sostiene que el término "*cápside de referencia*" sería plenamente comprendido por una persona versada en la materia debido a su conocimiento en el campo y la materia divulgada en las líneas 6 a 18 de la página 23, líneas 25 a 27 de la página 55 y líneas 15 a 32 de la página 57 de la descripción.

5.10 El examinador menciona que las reivindicaciones 1 a 4, 15, 16, 28, 71, 87, 88, 120, 125 y 129 no están respaldadas en la descripción, ya que el alcance de la reivindicación abarcaría un sinnúmero de estructuras diferentes, ya que se refieren a "combinaciones" de modificaciones, serotipos de AAV, genes informantes o pasos del método, que no han sido probados en la solicitud.

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con la anterior objeción, toda vez que, de acuerdo con las directrices de examen, tanto nacionales como comunitarias, no es necesario que las reivindicaciones se limiten a la materia ejemplificada.

En particular, el solicitante desea resaltar que los ejemplos no limitativos de la solicitud se proporcionan con el fin de demostrar el funcionamiento del concepto inventivo de la invención, pero una persona versada en la materia podría fácilmente extender los hallazgos de la presente solicitud a todas las combinaciones con una expectativa razonable de éxito en vista de la divulgación proporcionada. Además, cualquier experimentación requerida para confirmar los hallazgos de una modalidad no ejemplificada se consideraría rutinaria en la técnica y, por lo tanto, no sería experimentación indebida ni sobrepasaría el alcance definido en el capítulo reivindicatorio. En consecuencia, las reivindicaciones encuentran suficiente soporte en la divulgación y los ejemplos tal como se presentan.

5.11 El examinador también se opone a las reivindicaciones 11 a 14 y 83 a 86 porque no definen la invención y su alcance. En ese sentido, el examinador sugiere mejorar la redacción para que sea más clara a la hora de reivindicar la materia.

En este sentido el solicitante desea aclarar que se han incluido varias modificaciones en cuanto a la redacción del capítulo reivindicatorio con el fin de divulgar la materia reclamada en la

invención de manera que sea clara tanto en su alcance estructural como funcional. En ese sentido se sugiere reevaluar las nuevas reivindicaciones y dar por superado la presente objeción.

5.12 El examinador señala que las reivindicaciones 18, 56 y 90 incluyen referencias a la Tabla 2 en la descripción, las cuales no están permitidas por la Práctica Colombiana.

Con el fin de contribuir a adaptar el capítulo reivindicatorio a los requerimientos locales, el solicitante ha decidido eliminar las antiguas reivindicaciones 18, 56 y 90 de manera que éstas no afecten la claridad de la materia aquí reclamada. En este sentido es posible dar por superada la presente objeción.

5.13 Además, el examinador objetó la claridad de las reivindicaciones 1 a 4, 8 a 14, 28, 29, 35, 38, 39, 66, 71, 72, 76, 80 a 86, 100 y 116 a 118 debido al término "*al menos*".

Al respecto el solicitante manifiesta su desacuerdo con la opinión del examinador, ya es un término que no solo es comprensible, sino que permite generar una delimitación en cuanto a la cantidad de aminoácidos a los que puede hacer referencia o al porcentaje de identidad de las variantes estructurales que pueden derivar, sin que se vea afectada la funcional o el efecto técnico de la invención. Por ende, es deseo del solicitante solicitar que se reevalúe la objeción a la luz de los argumentos expresados y se dé por superada la presente objeción.

5.14 El examinador objeta las reivindicaciones 71 y 72 por falta de claridad y soporte en la descripción debido a múltiples razones:

- Reivindican una molécula de ácido nucleico en más de una reivindicación independiente, lo que, según el examinador no es permitido, ya que debe haber una sola reivindicación independiente por categoría.
- No definen todas las características técnicas esenciales que definen a la molécula y se refieren a los genes *cap* y *rep* sin incluir su SEQ ID NO.
- Incluyen términos opcionales que no delimitan el alcance.
- Incluyen términos ambiguos e imprecisos como "*AAV de animales no primates*", "*AAV remoto*", "*segundo AAV*".
- No definen la proteína del par de unión: proteína, la etiqueta detectable, la secuencia de la proteína quimérica, ni definen la mutación puntual y su posición respecto a la secuencia de referencia.

En este sentido, el solicitante desea aclarar que los términos empleados son claros de conformidad con el sustento que provee la descripción como ya se mencionó.

Adicionalmente, sin estar de acuerdo con la objeción del examinador, pero con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, se ha unificado en contenido de las reivindicaciones 71 y 72 con el fin de incluir todas las características necesarias para definir la molécula de ácido nucleico. Además, se restringió estructuralmente las características de manera que ambos genes comprendan 100% de identidad en al menos 15 aminoácidos con respecto a genes de referencia, tal como establece la descripción de la invención. En este sentido, se solicita amablemente reconsiderar y dar por superada la presente objeción.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

6. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, el examinador señala que la descripción no proporciona soporte a la partícula viral recombinante como se reclama, ya que las reivindicaciones independientes no incluyen todas las características técnicas esenciales con su respectivo SEQ ID NO. Por lo tanto, el examinador considera que las reivindicaciones están definidas de manera general, lo que conlleva a que la evidencia suministrada en la descripción no sustente todas las alternativas que están dentro del alcance de las reivindicaciones.

El solicitante discrepa respetuosamente. Como se ha descrito anteriormente, los ejemplos no limitativos de la solicitud se proporcionan para demostrar cómo funciona el concepto inventivo de la invención, que se refiere al suministro de proteínas de cápside AAV (y partículas de AAV de las mismas) que comprenden secuencias de cápside AAV de animales no primates.

Además, se ejemplifican las modalidades de una manera no limitativa, es decir, los AAV quiméricos que comprenden secuencias de AAV de animales no primates sin modificaciones (véase, por ejemplo, el Ejemplo 11); proteínas quiméricas de la cápside de AAV que comprenden secuencias de AAV de animales no primates, que comprenden además: la inserción de un primer

miembro de un par de unión proteína:proteína y la inclusión de un ITR de AAV derivado de un AAV distinto de un animal no primate (véase, por ejemplo, los ejemplos 2-4), o una etiqueta detectable (véase, por ejemplo, el ejemplo 12). En consecuencia, el objeto actualmente reclamado se divulga suficientemente en la solicitud de modo que una persona versada en la materia podría fabricarlo y utilizarlo sin una carga de experimentación adicional para replicar la invención.

De igual manera, como se ha descrito anteriormente, cualquier experimentación necesaria para confirmar los hallazgos de una realización no ejemplificada se consideraría rutinaria en la técnica y, por lo tanto, no indebida o que no esté contemplada en el alcance de la invención.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

7. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1, 2, 5 a 18, 25, 28 a 37, 38 a 56, 63 y 66 a 70, 71 a 90, 97 y 100 a 131, carecen de novedad teniendo en cuenta las enseñanzas de D1 (WO 2019/006046). Del mismo modo, el examinador considera que las reivindicaciones 3, 4, 8 a 22, 25 a 28, 30 a 37, 71 a 76, 80 a 94 y 97 a 131 carecen de novedad en la enseñanza de D2 (WO 2015/191508).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y

- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

Cabe señalar que el examinador considera que el documento D1 anticipa el objeto de la presente solicitud porque reclama una proteína de cápside derivada de AAV9 que comprende VP1, VP2 y VP3.

Del mismo modo, el examinador aporta pruebas de que en el documento D1 se reclama la SEQ ID NO: 53 que comprende la SEQ ID NO 45 reivindicado en la solicitud, tal y como se evidencia en la alineamiento 1 en donde se muestra que las SEQ ID NO:1 y 48 son 100% idénticos a las SEQ ID NO: 42 y 49 de la solicitud.

Como se ha descrito anteriormente, una característica técnica esencial de la materia actualmente reivindicada es el suministro de secuencias de cápside de AAV de animales no primates que son capaces de infectar a un huésped mamífero. Ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren esta característica. D1 no enseña ni sugiere la incorporación de secuencias de AAV de animales no primates en una proteína de la cápside de AAV para infectar a un huésped mamífero. Además, D2 no proporciona ninguna evidencia que sugiera que una proteína quimérica de la cápside AAV que comprende secuencias de AAV de animales no primates sea capaz de infectar a un huésped mamífero.

Así pues, dado que los documentos D1 y D2 no divulgan de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

8. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 23, 24, 57 a 62, 64, 65, 95 y 96 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 y D3 (Choi, V. W., et al., Curr Gene Ther., "AAV Hybrid Serotypes: Improved Vectors for Gene Delivery").

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

El análisis del examinador

El examinador señala que el documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una partícula viral recombinante que comprende una proteína de la cápside derivada de AAV9 que comprende una VP1, VP2 y VP3 y una secuencia de ácido nucleico de interés que codifica un gen reportero o terapéutico flanqueado por repeticiones terminales invertidas 5' y 3' de AAV, donde la VP1, VP2 y/o VP3 está modificada y comprende una etiqueta de péptido.

Ahora, es importante resaltar que el examinador reconoció que la principal diferencia entre la reivindicación 23 y la partícula viral divulgada en D1, consiste en que el AAV es de dragón barbudo.

Sin embargo, se considera que tal diferencia no está asociada a un efecto técnico, ya que el documento D1 ya había anticipado el incluir específicamente un AAV de dragón barbudo proporcione una partícula viral, puesto que una partícula viral con tropismo modificado, que se puede redirigir a un tipo de célula particular, mediante la inserción en la cápside de un miembro de un par de unión proteína:proteína ya había sido prevista en dicho documento.

Asimismo, el examinador menciona que el documento D3 ya divulgaba metodologías para generar serotipos de AAV híbridos que comprenden la transcapsidación, la modificación por adsorción de la proteína de la cápside, la generación de cápsides en mosaico o quiméricas; donde

la transcapsidación consiste en generar un AAV que contiene una ITR de un serotipo en la cápside de otro serotipo, el mosaico implica producir un virión compuesto de una mezcla de proteínas de la cápside de diferentes serotipos y la cápside quimérica tiene una inserción de una proteína extraña. Por lo tanto, el examinador considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas del documento D3 en la proteína de cápside de AAV de D1, haciendo que la materia reclamada fuese obvia.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador.

En primer lugar, el solicitante se permite manifestar que una persona versada en la materia no estaría motivada para combinar D1 con D3, ni mucho menos a llegar a la materia actualmente reclamada con una expectativa razonable de éxito a partir de la divulgación de dichos documentos.

Como se describió anteriormente, D1 no enseña ni sugiere la incorporación de secuencias de AAV de animales no primates en una proteína de la cápside de AAV para infectar a un huésped mamífero. Además, el solicitante sostiene que una persona versada en la materia a partir de D1 no estaría motivada a recurrir a D3 con el fin de resolver las deficiencias de D1 con una expectativa razonable de éxito. Esto debido a que D3 está dirigido al descubrimiento de una proteína de cápside AAV de dragón barbudo, pero no hay ninguna enseñanza o sugerencia de que una partícula AAV del dragón barbudo, y mucho menos una partícula viral AAV que comprenda una proteína quimérica de la cápside AAV que comprenda secuencias AAV del dragón barbudo, sea capaz de infectar células de mamíferos.

Por el contrario, el Ejemplo 7 demuestra por primera vez que las partículas de AAV del dragón barbudo pueden infectar las células embrionarias del riñón humano, es decir, las células HEK293. En consecuencia, una persona versada en la materia, a la vista de D1 y D3, no podía esperar razonablemente llegar al objeto de las presentes reivindicaciones.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D3. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión 486;
- v) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.
- vi) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ciento veintiocho (128) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

REIVINDICACIONES

1. Una partícula de virus adeno-asociado (AAV) recombinante que comprende (i) una cápside de AAV que comprende una proteína de cápside de AAV VP1, una proteína de cápside AAV VP2 y una proteína de cápside AAV VP3, y (ii) empaquetada dentro de la cápside de AAV, una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV, en donde:

(A) al menos una de: la proteína de la cápside de AAV VP1, la proteína de la cápside de AAV VP2, y la proteína de la cápside de AAV VP3, comprende

- i. al menos 5 aminoácidos tienen 100% de identidad a al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de un AAV de animal no primate y
- ii. al menos 5 aminoácidos que tienen 100% de identidad a un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es igual al AAV de animal no primate; o

(B) la proteína de cápside AAV VP1, la proteína de cápside AAV VP2, y la proteína de cápside AAV VP3 son proteínas de la cápside de AAV VP1, AAV VP2 y AAV VP3 de animales no primates;

en donde

I. al menos una de la proteína de la cápside de AAV VP1, la proteína de cápside AAV VP2 y la proteína de cápside AAV VP3 comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV,
- (b) una etiqueta detectable,
- (c) una mutación puntual, en donde la mutación puntual reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable, y
- (d) cualquier combinación de (a), (b), y (c) , y/o

II. la secuencia de ITR comprende al menos 15 nucleótidos y tiene al menos un 90 % de identidad a al menos 15 nucleótidos de la ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de un animal no primate ; y

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

en donde la partícula viral de AAV recombinante es capaz de infectar a un huésped mamífero.

2. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1(A), en donde:

I. al menos una de la proteína de la cápsida AAV VP1, la proteína de la cápsida AAV VP2 y la proteína de la cápsida AAV VP3 comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) un primer miembro de un par de unión proteína:proteína, en donde el par de unión proteína:proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV,
- (b) una etiqueta detectable,
- (c) una mutación puntual, en donde la mutación puntual reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable, y
- (d) cualquier combinación de (a), (b) y (c), y/o

II. la secuencia ITR comprende al menos 15 nucleótidos que tienen al menos un 90 % de identidad con al menos 15 nucleótidos de la secuencia ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.

3. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1 (B), en donde al menos una de la proteína de la cápsida de AAV VP1, la proteína de cápsida AAV VP2 y la proteína de cápsida AAV VP3 comprende un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína dirige el tropismo de la partícula viral de AAV.

4. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 3, en donde al menos una de la proteína de la cápsida AAV VP1, la proteína de la cápsida AAV VP2 y la proteína de la cápsida AAV VP3 comprende además una modificación seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una etiqueta detectable, y/o
- (b) una mutación puntual, en la que la mutación puntual reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable.

5. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1(B),

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

en donde la secuencia de ITR, comprende al menos 15 nucleotidos que tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia de ITR de un segundo AAV, en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.

6. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 1(A), en donde al menos una de la proteína de la cápside de AAV VP1, la proteína de la cápside de AAV VP2, la proteína de la cápside de AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos quimérica que comprende

(i) al menos 5 aminoácidos que tiene un 100 % de identidad con al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de AAV de un animal no primate, enlazada operativamente a

(ii) al menos 5 aminoácidos que tiene 100 % de identidad con al menos 5 aminoácidos de una segunda proteína de la cápside de AAV,

en donde el segundo AAV no es el mismo que el AAV de animal no primate.

7. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el par de unión proteína: proteína se selecciona de SpyTag: SpyCatcher, SpyTag: KTag, Isopeptag: pilin-C, SnoopTag: SnoopCatcher y SpyTag002:SpyCatcher002.

8. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer miembro de el par de unión proteína: proteína comprende c-myc que comprende una secuencia establecida como la SEQ ID NO: 44.

9. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etiqueta detectable comprende el epítipo B1 que comprende una secuencia de aminoácidos de IGTRYLTR (SEQ ID NO: 45).

10. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside de AAV VP3 de animal no primate.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

11. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside AAV VP2 de animal no primate.

12. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside AAV VP1 de animal no primate.

13. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (i) la proteína de la cápside AAV VP1 comprende o:

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside de AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV del animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP1 de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende o:

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside de AAV VP2 quimérico comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside VP2 quimérica comprende al menos un 95 % de identidad con la región VP3 del AAV de animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside de AAV VP2 de animal no primate, y

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

(iii) la proteína de la cápside VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside de AAV VP3 de animal no primate.

14. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) la proteína de la cápside AAV VP1 comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región AAV VP3 de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la región AAV VP3 de animal no primate, y

(iii) la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

15. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

(i) la proteína de la cápside VP1 de AAV comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside de AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP2 del AAV de animal no primate, y

(iii) la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

16. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

(i) la proteína de la cápside AAV VP1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP1 de animal no primate,

(ii) la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VP2 del AAV de animal no primate, y

(iii) la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 de animal no primate.

17. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo AAV es un AAV de primate o una combinación de AAV de primate.

18. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo AAV se selecciona del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 y una de sus combinaciones.

19. La partícula viral de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo AAV es AAV2.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

20. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de ave (AAAV), un AAV mamífero o un AAV de animal escamoso.

21. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 20, en donde el AAV de animal no primate es un AAAV.

22. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 21, en donde la modificación está en la posición I444 o I580 de la proteína de la cápside AAAV VP1 .

23. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 20, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de escamoso.

24. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 23, en donde el AAV de escamoso es un AAV de dragón barbudo.

25. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 23 o reivindicación 24, en donde la modificación está en la posición I573 o I436 de la proteína de la cápside de AAV VP1 de dragón barbudo.

26. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 20, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de mamífero.

27. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 26, en donde el AAV de mamífero es un AAV de lobo marino.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

28. La partícula de AAV recombinante de la reivindicación 26 o reivindicación 27, en donde la modificación está en una posición seleccionada del grupo que consiste en I429, I430, I431, I432, I433, I434, I436, I437 y A565 de la proteína de cápside AAV VP1 de lobo marino.

29. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína de la cápside AAV VP3 se modifica para que comprenda:

(a) al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde el par de unión proteína: proteína se selecciona del grupo que consiste en SpyTag: SpyCatcher, SpyTag: KTag, Isopeptag: pilin-C, SnoopTag: SnoopCatcher y SpyTag002:SpyCatcher002

(b) una etiqueta detectable, en donde la etiqueta detectable comprende la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 44 o la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 45,

(c) una mutación puntual o

(d) cualquier combinación de (a), (b) y (c).

30. La partícula de AAV recombinante de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la proteína de la cápside AAV VP3 se modifica para comprender

(a) al menos una SpyTag que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 42 y/o

(b) una etiqueta detectable que comprende la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 45.

31. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un primer y/o segundo enlazador que se enlaza operativamente el primer miembro del par de unión proteína: proteína y/o una etiqueta detectable a una proteína de la cápside AAV de dicha partícula de AAV recombinante.

32. La partícula de AAV1 recombinante de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el primer y el segundo enlazador no son idénticos.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

33. La partícula de AAV recombinante de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el primer y el segundo enlazador son idénticos.

34. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en donde el primer y/o el segundo enlazadores tienen una longitud de 10 aminoácidos.

35. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el primer miembro de un par de unión proteína: proteína y/o la etiqueta detectable enlazada operativamente a una región variable de una proteína de la cápside de AAV de dicha partícula de AAV recombinante.

36. La partícula viral de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una proteína de la cápside que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 2,
- (b) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 4,
- (c) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 6,
- (d) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 8,
- (e) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 10,
- (f) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 12,
- (g) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 14,
- (h) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 16,
- (i) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 18,
- (j) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 20,
- (k) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 22,
- (l) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 24,
- (m) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 26,
- (n) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 28,
- (o) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 30,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

- (p) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 32,
- (q) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 34,
- (r) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 36,
- (s) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 53,
- (t) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 55,
- (u) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 57,
- (v) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 59,
- (w) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 61,
- (x) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 63,
- (y) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 65,
- (z) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 67,
- (aa) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 69,
- (bb) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 71,
- (cc) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69 o SEQ ID NO: 71 y
- (dd) una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las porciones de AAV VP2 y/o AAV VP3 de las secuencias de aminoácidos establecidas en cualquiera de (a)-(cc).

37. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una proteína de la cápside de referencia de manera que la cápside es una cápside de mosaico.

38. La partícula de AAV recombinante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína de la cápside AAV VP3 comprende una modificación con un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, en donde la cápside comprende además una proteína de la cápside AAV VP3 de referencia que carece del primer miembro de un par de unión proteína: proteína.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

39. Una proteína de la cápside AAV que comprende una secuencia de aminoácidos, que comprende al menos 5 aminoácidos que tiene 100% de identidad con una secuencia de aminoácidos de al menos 5 aminoácidos de una proteína de la cápside de un AAV de animal no primate,

en donde la proteína de la cápside de AAV se selecciona del grupo que consiste en:

(a) una proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica,

(b) una proteína de la cápside VP1 de AAV no quimérica del AAV de animal no primate modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable,

(c) una proteína de la cápside AAV VP2 quimérica,

(d) una proteína de la cápside AAV VP2 no quimérica del AAV de animal no primate modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable,

(e) una proteína de la cápside AAV VP3 quimérica modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable, y

(f) una proteína de la cápside VP3 de AAV no quimérica del AAV no animal primate modificada para comprender al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína, una etiqueta detectable y/o una mutación puntual que reduce el tropismo natural de la partícula viral de AAV y/o crea una etiqueta detectable.

40. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el primer miembro del par de unión proteína: proteína está flanqueado por un primer y/o un segundo enlazador que enlaza el primer miembro de un par de unión proteína: proteína con la proteína de la cápside, y en donde cada uno del primer y/o el segundo enlazador tiene, independientemente, al menos un aminoácido de longitud.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

41. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el primer y el segundo enlazadores no son idénticos.
42. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el primer y el segundo enlazadores son idénticos y tienen 10 aminoácidos de longitud.
43. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en donde la proteína de la cápside comprende además un segundo miembro cognado del par de unión proteína: proteína.
44. La proteína de cápside AAV de la reivindicación 43, en donde el primer miembro y el segundo miembro cognado se unen mediante un enlace isopeptídico.
45. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-44, en donde el primer miembro de un par de unión proteína: proteína comprende SpyTag.
46. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en donde el segundo miembro cognado comprende SpyCatcher.
47. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en donde el segundo miembro cognado comprende KTag.
48. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es KTag y el segundo miembro cognado comprende SpyTag.
49. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es SnoopTag y el segundo miembro cognado comprende SnoopCatcher.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

50. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es isopeptag y el segundo miembro cognado comprende Pilin-C.
51. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el primer miembro es SpyTag002 y el segundo miembro cognado comprende SpyCatcher002.
52. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 43-51, en donde el segundo miembro se enlaza operativamente a un ligando de direccionamiento.
53. La proteína de cápside AAV de la reivindicación 52, en donde el ligando de direccionamiento es un resto de unión.
54. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 53, en donde el resto de unión es un anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este.
55. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este se fusiona a SpyCatcher.
56. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 54 o reivindicación 55, en donde el anticuerpo, o una porción de unión a antígeno de este, se fusiona con un enlazador en el extremo C, y el enlazador se fusiona con SpyCatcher en el extremo C del enlazador.
57. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el enlazador comprende una secuencia establecida como la SEQ ID NO: 49 (GSGESG).
58. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-57, en donde la etiqueta detectable comprende un epítipo B1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 45.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

59. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-58, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de ave (AAAV), un AAV de mamífero o un AAV de animal escamoso.
60. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-59, en donde el AAV de animal no primate es un AAAV.
61. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 60, en donde la modificación está en la posición I444 o I580 de la proteína de la cápside AAAV VP1.
62. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-59, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de escamoso.
63. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 62, en donde el AAV de escamoso es un AAV de dragón barbudo.
64. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 62 o reivindicación 63, en donde la modificación está en la posición I573 o I436 de la proteína de la cápside AAV VP1.
65. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-59, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de AAV de mamífero.
66. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 65, en donde el AAV de mamífero es un AAV de lobo marino.
67. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 65 o reivindicación 66, en donde la modificación está en una posición seleccionada del grupo que consiste en I429, I430, I431, I432, I433, I434, I436, I437, y A565 de la proteína de cápside AAV VP1 de lobo marino.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

68. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-67, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 2,
- (b) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 4,
- (c) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 6,
- (d) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 8,
- (e) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 10,
- (f) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 12,
- (g) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 14,
- (h) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 16,
- (i) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 18,
- (j) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 20,
- (k) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 22,
- (l) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 24,
- (m) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 26,
- (n) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 28,
- (o) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 30,
- (p) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 32,
- (q) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 34,
- (r) una secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 36,
- (s) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 53,
- (t) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 55,
- (u) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 57,
- (v) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 59,
- (w) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 61,
- (x) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 63,
- (y) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 65,
- (z) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 67,
- (aa) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 69,
- (bb) la secuencia de aminoácidos establecida como la SEQ ID NO: 71,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

(cc) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69 o SEQ ID NO: 71 y

(dd) una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las porciones de AAV VP2 y/o AAV VP3 de las secuencias de aminoácidos establecidas en cualquiera de (a)-(cc).

69. La proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-68, en donde el primer miembro de un par de unión proteína: proteína comprende una etiqueta detectable.

70. La proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la etiqueta detectable comprende c-myc (SEQ ID NO: 44).

71. Una partícula de AAV que comprende la proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-70.

72. Una molécula de ácido nucleico que comprende un gen *cap* de AAV que codifica una proteína de la cápside VP1 de AAV, una proteína de la cápside VP2 de AAV y/o una proteína de la cápside VP3 de AAV,

en donde el gen *cap* de AAV, comprende al menos 15 nucleótidos que tienen 100 % de identidad con al menos 15 nucleótidos de la secuencia de ácido nucleico de un gen *cap* de AAV de animal no primate, y en donde:

(i) el gen *cap* de AAV se modifica además para comprender

(a) una secuencia de nucleótidos que codifica un primer miembro de un par de unión proteína: proteína,

(b) una secuencia de nucleótidos que codifica una etiqueta detectable,

(c) una mutación puntual,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

- (d) una secuencia de nucleótidos quimérica, o
- (e) cualquier combinación de (a), (b), (c) y (d); o
- (ii) la molécula de ácido nucleico que además comprende un gen *rep* de AAV.

en donde el gen *rep* de AAV comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que comprende al menos 15 nucleótidos que tiene 100 % de identidad con al menos 15 nucleótidos de la secuencia de ácido nucleico de un gen *rep* de un segundo AAV, en donde el AAV de animal no primate no es idéntico al segundo AAV.

73. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 72, en donde el gen *cap* se enlaza operativamente a un promotor.

74. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 73, en donde dicho promotor dirige la expresión de las una o más proteínas de la cápside en una célula de empaquetamiento.

75. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 73 o la reivindicación 74, en donde el promotor se selecciona de p40, SV40, EF, CMV, B19p6 y CAG.

76. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-75, en donde el gen *cap* de AAV se modifica para comprender

- (a) una secuencia de nucleótidos que codifica al menos un primer miembro de un par de unión proteína: proteína,
- (b) una secuencia de nucleótidos que codifica una etiqueta detectable y/o
- (c) una secuencia de nucleótidos que codifica una mutación puntual.

77. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el par de unión proteína: proteína se selecciona de SpyTag: SpyCatcher, SpyTag: KTag, Isopeptag: pilin C, SnoopTag: SnoopCatcher y SpyTag002:SpyCatcher002.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

78. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el primer miembro de un par de unión proteína: proteína comprende c-myc que comprende una secuencia establecida como la SEQ ID NO: 44.

79. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en donde la etiqueta detectable comprende un epítipo B1 que comprende una secuencia de aminoácidos de IGTRYLTR (SEQ ID NO: 45).

80. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-79, en donde el gen *cap* codifica una proteína de la cápside AAV VP3, en donde al menos 5 amino ácidos de la proteína de la cápside AAV VP3, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con al menos 5 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

81. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-80, en donde el gen *cap* codifica una proteína de la cápside AAV VP2, en donde al menos 5 amino ácidos de la proteína de la cápside AAV VP2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP2 del AAV de animal no primate.

82. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-81, en donde el gen *cap* codifica una proteína de la cápside AAV VP1, en donde al menos 5 aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de al menos 5 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de una proteína de la cápside VP1 del AAV de animal no primate.

83. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-82, en donde el gen *cap* codifica

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende o:

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y región VP3 del AAV del animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside VP1 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAVVP2 que comprende o

una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside VP2 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la región VP3 del AAV de animal no primate, o

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP2 del AAV del animal no primate, y/o

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 del AAV de animal no primate.

84. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-83, en donde el gen *cap* codifica:

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAV VP2 que comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región común VP1/VP2 de la proteína de la cápside VP2 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 de un segundo AAV y en donde la región VP3 de la proteína de la cápside AAV VP2 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la región AAV VP3 del AAV de animal no primate, y/o

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 del AAV de animal no primate.

85. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-84, en donde el gen *cap* codifica:

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende una secuencia de aminoácidos quimérica, en donde la región única de VP1 (VP1-u) de la proteína de la cápside VP1 de AAV quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la VP1-u de un segundo AAV y en donde la región común VP1/VP2 y la región VP3 de la proteína de cápside AAV VP1 quimérica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % identidad con la secuencia de aminoácidos de la región común VP1/VP2 y la región VP3 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAV VP2 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP2 de animal no primate, y

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside AAV VP3 del AAV de animal no primate.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

86. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-85, en donde el gen *cap* codifica:

(i) una proteína de la cápside AAV VP1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP1 del AAV de animal no primate,

(ii) una proteína de la cápside AAV VP2 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la proteína de la cápside AAV VP2 del AAV de animal no primate, y

(iii) una proteína de la cápside AAV VP3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VP3 del AAV de animal no primate.

87. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-86, en donde el segundo AAV es un AAV de primate o una combinación de AAV de primate.

88. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-87, en donde el segundo AAV se selecciona del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 y una de sus combinaciones.

89. La molécula de ácido nucleico de cualquier de las reivindicaciones 72-88, en donde el segundo AAV es AAV2.

90. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-86, en donde el AAV de no primate es un AAV de ave, un AAV de mamífero o un AAV de animal escamado.

91. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90, en donde el AAV de animal no primate es un AAV.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

92. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90 o reivindicación 91, en donde la modificación está en un codón que codifica la posición I444 o I580 de la proteína de la cápside AAV VP1 .

93. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de escamoso.

94. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 93, en donde el AAV de escamoso es un AAV de dragón barbudo.

95. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 93 o la reivindicación 94, en donde la modificación está en un codón que codifica la posición I573 o I436 de la proteína de la cápside AAV VP1 de dragón barbudo.

96. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 90, en donde el AAV de animal no primate es un AAV de mamífero.

97. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 96, en donde el AAV de mamífero es un AAV de lobo marino.

98. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 97, en donde la modificación está en el codón que codifica a una posición seleccionada del grupo que consiste en I429, I430, I431, I432, I433, I434, I436, I437 y A565 de la proteína de cápside AAV VP1 de lobo marino.

99. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-98, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

- (a) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 1,
- (b) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 3,
- (c) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 5,
- (d) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 7,

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

- (e) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 9,
- (f) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 11,
- (g) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 13,
- (h) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 15,
- (i) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 17,
- (j) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 19,
- (k) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 21,
- (l) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 23,
- (m) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 25,
- (n) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 27,
- (o) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 29,
- (p) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 31,
- (q) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 33,
- (r) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 35,
- (s) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 52,
- (t) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 54
- (u) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 56
- (v) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 58
- (w) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 60
- (x) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 62
- (y) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 64
- (z) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 66
- (aa) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 68
- (bb) la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 70
- (cc) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida como la SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, o cualquiera de estas que codifica una cápside VP2,
- (dd) cualquier porción de la secuencia de nucleótidos de (a)-(cc) que codifica una proteína de la cápside VP2 y/o una proteína de la cápside VP3.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

100. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las modalidades 72-99, que comprende además un gen *rep* de AAV que codifica una o más proteínas Rep de AAV y se enlaza operativamente a un promotor.

101. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 100, en donde el promotor se selecciona del grupo que consiste en p5, p19 SV40, EF, CMV, B19p6 y CAG.

102. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 100 o la reivindicación 101, en donde las una o más proteínas Rep se seleccionan de Rep78, Rep68, Rep52 y Rep40.

103. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 100-102, en donde las una o más proteínas Rep comprenden Rep78.

104. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 100-103, en donde las una o más proteínas Rep son proteínas Rep de AAV de animal primate.

105. Una proteína de la cápside de AAV que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la molécula de ácido nucleico de una de las reivindicaciones 72-104.

106. Una partícula de AAV que comprende la proteína de la cápside AAV de acuerdo con la reivindicación 105.

107. Una célula de empaquetamiento para producir partículas de AAV que comprenden la molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 72-104.

108. La célula de empaquetamiento de la reivindicación 107, que comprende además una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de interés flanqueado en al menos un lado por una primera una repetición terminal invertida (ITR) de AAV, que es reconocida por una o más proteínas Rep.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

109. La célula de empaquetamiento de acuerdo con la reivindicación 108, en donde el polinucleótido de interés está flanqueado en el otro lado por una segunda ITR del mismo AAV que la primera ITR.

110. La célula de empaquetamiento de acuerdo con la reivindicación 108, en donde el polinucleótido de interés está flanqueado en el otro lado por una segunda ITR, en donde la segunda ITR y la primera ITR son de AAV diferentes.

111. La célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 108-110, en donde el polinucleótido de interés es un gen reportero.

112. La célula de empaquetamiento de acuerdo con la reivindicación 111, en donde el gen reportero codifica β -galactosidasa, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente verde potenciada (eGFP), MmGFP, proteína fluorescente azul (BFP), proteína fluorescente azul potenciada (eBFP), mPlum, mCherry, tdTomato, mStrawberry, J-Red, DsRed, mOrange, mKO, mCitrine, Venus, YPet, proteína fluorescente amarilla (YFP), proteína fluorescente amarilla potenciada (eYFP), Emerald, CyPet, proteína fluorescente cian (CFP), Cerulean, T-Sapphire, luciferasa, fosfatasa alcalina o una de sus combinaciones.

113. La célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 108-110, en donde el polinucleótido de interés codifica una proteína terapéutica, un gen suicida, un anticuerpo o un fragmento de este, un sistema CRISPR/Cas, un oligonucleótido antisentido, una ribozima, una molécula de ARNi o un ARNhp.

114. La célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 107-113, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de la cápside de referencia.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

115. Un método para producir una partícula AAV que comprende cultivar una célula de empaquetamiento de cualquiera de las reivindicaciones 107-114 en condiciones suficientes para la producción de partículas AAV.

116. El método de la reivindicación 115, en donde la célula de empaquetamiento comprende además un plásmido auxiliar y/o un plásmido de transferencia que comprende un polinucleótido de interés.

117. El método de la reivindicación 115 o la reivindicación 116, que comprende además una o más de las siguientes etapas:

- a. limpiar los restos celulares,
- b. tratar el sobrenadante que contiene las partículas AAV con Benzonasa o DNasa I y $MgCl_2$,
- c. concentrar las partículas AAV,
- d. purificar las partículas AAV, y
- e. cualquier combinación de a.-d.

118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 115-117 en donde las partículas virales AAV son partículas AAV autocomplementarias y/o aisladas del sobrenadante de cultivo.

119. Una partícula de AAV elaborada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 115-118.

120. Una partícula de AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, 71, 106 y 119, que comprende un polinucleótido de interés.

121. La partícula de AAV de acuerdo con la reivindicación 120, en donde el polinucleótido de interés es un gen reportero.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

122. La partícula de AAV de acuerdo con la reivindicación 121, en donde el gen reportero codifica la β -galactosidasa, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente verde potenciada (eGFP), MmGFP, proteína fluorescente azul (BFP), proteína fluorescente azul potenciada (eBFP), mPlum, mCherry, tdTomato, mStrawberry, J-Red, DsRed, mOrange, mKO, mCitrina, Venus, YPet, proteína fluorescente amarilla (YFP), proteína fluorescente amarilla potenciada (eYFP), Emerald, CyPet, proteína fluorescente cian (CFP), Cerulean, T-Sapphire, luciferasa, fosfatasa alcalina o una de sus combinaciones.

123. La partícula de AAV de acuerdo con la reivindicación 120, en donde el polinucleótido de interés codifica una proteína terapéutica, un gen suicida, un anticuerpo o un fragmento de este, un sistema CRISPR/Cas, un oligonucleótido antisentido, una ribozima, una molécula de ARNi o un ARNhp.

124. Una composición farmacéutica que comprende (a) una partícula de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, 71, 106 y 119-123, una partícula AAV que comprende una proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-70 y 105, o una partícula AAV elaborada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 115-118, y (b) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

125. Un método *in vitro* para suministrar un polinucleótido de interés a una célula diana que comprende poner en contacto la célula diana con (a) la partícula de AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, 71, 106 y 119-123, la partícula de AAV que comprende una proteína de la cápside de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 39-70 y 105, o la partícula de AAV preparada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 115-118, o (b) la composición de acuerdo con la reivindicación 124.

126. El método de la reivindicación 125, en donde la cápside de la partícula de AAV comprende un ligando de direccionamiento que se une específicamente a una proteína expresada en la superficie de la célula diana.

2021/37181 (NC2021/0017692)

Reivindicaciones Modificadas en respuesta oficio 7707

Julio 30 de 2024

127. El método de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, en donde la célula diana es una célula humana.

128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-127, en donde el polinucleótido de interés codifica una proteína terapéutica, un gen suicida, un anticuerpo o un fragmento de este, un sistema CRISPR/Cas, un oligonucleótido antisentido, una ribozima, una molécula de ARNi o un ARNhp.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0017692
Recibo: 24-60570
Fecha: 30/07/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 998699
CUS: 810003207

Patente PCT
PARTÍCULAS VIRALES MODIFICADAS Y USOS DE ESTAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000