

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

Señores
BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ÁCIDOS NUCLEICOS PARA LA EXPRESIÓN DE GENES TERAPÉUTICOS QUE COMPRENDEN ITR DE PARVOVIRUS NO AAV”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/045957.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de agosto de 2019.

PRIORIDAD: US 62/716,826 09 de agosto de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 29 de enero de 2025 bajo el número NC2021/0002965, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de expresar de manera eficaz y persistente las secuencias diana terapéuticas, en entornos *in vitro* e *in vivo*, evitando al mismo tiempo algunas de las consecuencias y limitaciones no pretendidas de la tecnología existente de vectores de AAV.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) y una segunda ITR que flanquean un casete genético que comprende un promotor y una secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica: (A) un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, o un anticuerpo o fragmento funcional del mismo; y/o (B) un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida), y cualquier combinación de los mismos; y/o (C) un miARN que regula por disminución la expresión de un gen diana seleccionado entre SOD1, HTT, RHO, y cualquier combinación de los mismos; en donde la primera ITR y la segunda ITR comprenden una secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 29 de enero de 2025 bajo el número NC2021/0002965.

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0002965 el 29 de enero de 2025 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "ÁCIDOS NUCLEICOS PARA LA EXPRESIÓN DE GENES TERAPÉUTICOS QUE COMPRENDEN ITR DE PARVOVIRUS NO AAV".

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que:

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una molécula de ácido nucleico que comprende una primera ITR y una segunda ITR seleccionadas de las SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188 que flanquean un casete genético que comprende una secuencia de polinucleótidos heteróloga, en donde dicha la molécula no se define por su estructura completa o por las secuencias de nucleótidos que codifican sus regiones de interés que corresponden a: el SEQ ID NO del promotor, el SEQ ID NO de la secuencia de polinucleótidos heteróloga y las SEQ ID NOs de las dos ITRs en su lugar, pretende definirse por el nombre de las proteínas codificadas y no por su estructura que corresponde a su secuencia de nucleótidos. Además, no se suministra ninguna característica técnica esencial estructural para la proteína codificada; adicionalmente, menciona hasta 28 posibles moléculas codificadas, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ácidos nucleicos explorados, esto se logra refiriendo el polinucleótido o el casete por sus opciones de secuencias completas de nucleótidos y eliminando la referencia a las proteínas codificadas, más aún si estas no han sido contempladas dentro de las moléculas exploradas en la solicitud.

La reivindicación 3 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a los promotores, pero, no los define mediante ninguna característica técnica esencial estructural, en su lugar menciona las expresiones "específico de tejido" e "impulsa la expresión de la secuencia de polinucleótidos heteróloga en un órgano seleccionado (...)" o se refiere a 19 nombres de promotores todos los cuales no han sido explorados dentro de los constructos descritos en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los promotores explorados en los constructos reclamados en la solicitud, esto se logra mencionando únicamente aquellas estructuras exploradas y refiriendo las secuencias de nucleótidos de estas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

La reivindicación 4 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a cualquier intrón, cuando la solicitud únicamente ha explorado secuencias específicas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los intrones explorados, esto se logra refiriendo las secuencias de nucleótidos de las secuencias intrónicas contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 5 no es clara porque, incluye el término “y/o” que es no limitativo e impide establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante sustituirlo por un término preciso de manera que pueda establecerse si todas las características técnicas allí mencionadas hacen parte de la modalidad reivindicada.

Las reivindicaciones 6 a 8 no son claras porque, se refieren al polinucleótido heterólogo, pero, suministran como características técnicas esenciales estructurales las secuencias de la proteína codificada por lo que, la estructura suministrada no corresponde con la molécula referida en el preámbulo. Se sugiere al solicitante referir las secuencias de nucleótidos de la molécula heteróloga.

Las reivindicaciones 6 a 8 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refiere al polinucleótido heterólogo sin suministrar alguna secuencia biológica para este, en su lugar refiere hasta 98 combinaciones de posibles polipéptidos codificados por este y sus combinaciones, todos los cuales no han sido explorados en los constructos de la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polinucleótidos explorados, esto se logra refiriendo únicamente aquellos que hacen parte de los constructos contemplados mediante sus secuencias completas de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 9 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a secuencias de nucleótidos heterólogas optimizadas sin referir ninguna opción estructural para estas, cuando la solicitud no ha explorado cualquier alternativa. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las polinucleótidos explorados, esto se logra incluyendo las opciones de secuencias de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 9 a 11 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un casete génico o a un vector que no se definen mediante la secuencia de nucleótidos de la molécula de ADN allí comprendida o de cada uno de sus fragmentos estructurales, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles ácidos nucleicos dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra definiéndolos mediante sus secuencias de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 13 no es clara porque reclama una célula huésped que no es definida en términos de una línea celular. Se sugiere al solicitante definir apropiadamente el producto para distinguirlo claramente de cualquier tipo de materia no patentable.

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

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

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 molécula de ácido nucleico que comprenda una primer y una segunda repetición invertida (ITR) con las SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188 que flanquean un casete génico que comprende un polinucleótido heterólogo que codifica un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, o un anticuerpo o fragmento funcional del mismo y un sistema que comprende la molécula de ácido nucleico, pero, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para las moléculas de ácido nucleico denominadas:

- A. Construcción AAV-FVIII que comprende una ITR 5' de AAV2 SEQ ID NO: 111, una secuencia del Esqueleto del Plásmido (PBS)-1 SEQ ID NO: 112, un promotor específico de hígado (TTPp) SEQ ID NO: 113, una secuencia PBS-2 SEQ ID NO: 114, un intrón Sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia PBS-3 SEQ ID NO: 116, un marco de lectura abierto la versión 6 de FVIII con codones optimizados que contiene XTEN144 (FVIIIco6XTEN) SEQ ID NO: 117, una secuencia PBS-4 SEQ ID NO: 119, una secuencia elemento regulador post-transcripcional del virus de marmota mutado (WPRE) SEQ ID NO: 120, una secuencia PBS-5 SEQ ID NO: 121, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (bGHpA) SEQ ID NO: 122, una secuencia PBS-6 SEQ ID NO: 123 y una ITR 3' de AAV2 SEQ ID NO: 124;
- B. Construcción de B19-FVIII que porta ITR de B19d135 que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 180, un promotor TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 117, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 181;
- C. Construcción de GPV-FVIII que porta ITR de GPVd162 que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 183, un promotor TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 117, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 184;
- D. Construcción de B19-FVIII que porta ITR de B19 de longitud completa que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 185, un promotor TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 117, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 186;
- E. Construcción de AAV-FVIII que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 111, un promotor CAGp SEQ ID NO: 191, un intrón sintético SEQ ID NO: 192, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 117, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 193;
- F. Construcción de GPV-FVIII que porta las ITR de GPV de longitud completa que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 187, un promotor TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 118, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 188;
- G. Construcción de B19-PAH que porta ITR de B19d135 que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 180, un promotor CAGp SEQ ID NO: 195, un intrón sintético SEQ ID

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

NO: 192, una secuencia PAH murina SEQ ID NO: 196, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 181 y

- H. Construcción de GPV-PAH que porta las ITR de GPVd162 que comprende una ITR5' SEQ ID NO: 183, un promotor CAGp SEQ ID NO: 195, un intrón sintético SEQ ID NO: 192, una secuencia PAH murina SEQ ID NO: 196, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 184 (Págs. 95 a 119, Tablas 2A a2F y Págs. 224 a 229, Tablas 10A y 10B).

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 una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) y una segunda ITR que flanquean un casete genético que comprende una secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, o un anticuerpo o fragmento funcional del mismo, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2008016391, 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:** Una molécula de ácido nucleico que comprende: una ITR5' SEQ ID NO: 180, un promotor CAGp SEQ ID NO: 195, un intrón sintético SEQ ID NO: 192, una secuencia PAH murina SEQ ID NO: 196, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 181; un vector, una célula hospedadora y una composición, un sistema de baculovirus y un sistema de suministro de nanopartículas que comprenden el ácido nucleico y un método para la producción de un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico (Reivindicaciones 1 a 18 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Una molécula de ácido nucleico que comprende: una ITR5' SEQ ID NO: 183, un promotor CAGp SEQ ID NO: 195, un intrón sintético SEQ ID NO: 192, una secuencia PAH murina SEQ ID NO: 196, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 184; un vector, una célula hospedadora y una composición, un sistema de baculovirus y un sistema de suministro de nanopartículas que comprenden el ácido nucleico y un método para la producción de un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico (Reivindicaciones 1 a 18 parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Una molécula de ácido nucleico que comprende: una ITR5' SEQ ID NO: 185, un promotor TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 117, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO: 120,

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 186; un vector, una célula hospedadora y una composición, un sistema de baculovirus y un sistema de suministro de nanopartículas que comprenden el ácido nucleico y un método para la producción de un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico (Reivindicaciones 1 a 18 parcialmente).

- **Grupo inventivo 4:** Una molécula de ácido nucleico que comprende: una ITR5' SEQ ID NO: 187, un promotor TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, una secuencia FVIIIco6XTEN SEQ ID NO: 118, un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de marmota mutado SEQ ID NO:120, una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina SEQ ID NO: 122 y una ITR 3' SEQ ID NO: 188; un vector, una célula hospedadora y una composición, un sistema de baculovirus y un sistema de suministro de nanopartículas que comprenden el ácido nucleico y un método para la producción de un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico (Reivindicaciones 1 a 18 parcialmente).

6. Determinación del Estado de la Técnica

El contenido de las reivindicaciones 1 a 18 no corresponde con el de la prioridad invocada porque, las secuencias de las repeticiones terminales invertidas SEQ ID NO: 181 y 184 suministradas en la descripción y el listado de secuencias radicados el 04 de marzo de 2021 bajo el N° NC2021/0002965 son diferentes a las secuencias SEQ ID NO: 181 y 184 incluidas en la solicitud de prioridad US 62/716,826 del 09 de agosto de 2018. De manera similar, las ITR's SEQ ID NO: 185, 186, 187 y 188 no se encuentran incluidas en la solicitud US 62/716,826 sobre la cual se reivindica prioridad; por consiguiente, la fecha de determinación del estado de la técnica, para la materia tal como se reivindica, corresponderá a la fecha de presentación.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 09 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación.

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	WO2019032898	"Nucleic acid molecules and uses thereof"	14 de febrero de 2019
D2	US20190231901	"Adeno-associated virus compositions for PAH gene transfer and methods of use thereof"	01 de agosto de 2019

D1¹ divulga moléculas de ácido nucleico que comprenden una primera repetición invertida (ITR), una segunda ITR y un casete genético que codifica un miARN y/o una proteína terapéutica, en donde la proteína terapéutica comprende un factor de coagulación de tipo polipéptido FVIII, polipéptido FIX o un fragmento de estos (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga composiciones de virus adenoasociados que pueden expresar un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) en una célula de manera que se restaure la función génica y los métodos de producción asociados (Pág. 1, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

¹<https://patents.google.com/patent/WO2019032898A1/en?q=WO2019032898>

²<https://patents.google.com/patent/US20190231901A1/en?q=US+20190231901>

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

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. 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 1 (NC2021/0002965 del 29 de enero de 2025) se refiere a: *“Una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) y una segunda ITR que flanquean un casete genético que comprende un promotor y una secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica: (A) un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, o un anticuerpo o fragmento funcional del mismo; y/o (B) un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida), y cualquier combinación de los mismos; y/o (C) un miARN que regula por disminución la expresión de un gen diana seleccionado entre SOD1, HTT, RHO, y cualquier combinación de los mismos; en donde la primera ITR y la segunda ITR comprenden una secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188”*. 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
Una molécula de ácido nucleico que comprende	Una molécula de ácido nucleico que comprende: (Pág. 175, Reiv. 1)	un virus adenoasociado con replicación defectuosa (AAV) que comprende: (Pág. 119, Reiv. 1)
una primera repetición terminal invertida (ITR) y una segunda ITR que comprenden la SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188 y	Una primera repetición invertida (ITR), una segunda ITR que no son de AAV (Pág. 175, Reiv. 1)	una proteína de cápside AAV del clado F y un genoma de transferencia con un elemento regulatorio operablemente unido a una secuencia que codifica un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Pág. 119, Reiv. 1).
flanquean un casete genético que comprende una secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, o un anticuerpo o fragmento funcional del mismo	un casete genético que codifica un producto terapéutico posicionado entre las ITR (Pág. 175, Reiv. 1) en donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos con entre 60% a 100% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 179 o 182 y expresa una proteína FVIII funcional (Págs. 68 y 69, Párr. [0197])	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una molécula de ácido nucleico que comprende: una primera repetición invertida (ITR), una segunda ITR que no son de AAV un casete genético que codifica un producto terapéutico posicionado entre las ITR en donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos con entre 60% a 100% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 179 o 182 y expresa una proteína FVIII funcional (Págs. 68 y 69, Párr. [0197]); en donde, la SEQ ID NO: 179 del documento D1 contiene con un 100% de identidad las ITR’s SEQ ID NO: 180 y SEQ ID NO: 181 de la solicitud como se evidencia en los Alineamientos N° 1 y 2. D1 refiere además que, el producto terapéutico codificado por el ácido nucleico puede corresponder a: un factor de



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

crecimiento, una hormona, una citoquina o un fragmento funcional de este que se encuentra posicionado entre las ITR (Pág. 9, Párr. [0035]).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_180	CTCTGGGCCAGCTTGCTTGGGGTTGCCTTGACACTAAGACAAGCGGCGCCGCTTGATC	60
WO_2019032898_A1_179	CTCTGGGCCAGCTTGCTTGGGGTTGCCTTGACACTAAGACAAGCGGCGCCGCTTGATC	60

SEQ_ID_NO_180	TTAGTGGCACGTCAACCCCAAGCGCTGGCCAGAGCCAACCCTAATTCCGGAAGTCCCGC	120
WO_2019032898_A1_179	TTAGTGGCACGTCAACCCCAAGCGCTGGCCAGAGCCAACCCTAATTCCGGAAGTCCCGC	120

SEQ_ID_NO_180	CCACCGGAAGTGACGTACAGGAAATGACGTACAGGAAATGACGTAATTGTCCGCCATC	180
WO_2019032898_A1_179	CCACCGGAAGTGACGTACAGGAAATGACGTACAGGAAATGACGTAATTGTCCGCCATC	180

SEQ_ID_NO_180	TTGTACCGGAAGTCCCGCTACCGCGGCGACCGCGGCATCTGATTTGGTGTCTTCTTT	240
WO_2019032898_A1_179	TTGTACCGGAAGTCCCGCTACCGCGGCGACCGCGGCATCTGATTTGGTGTCTTCTTT	240

SEQ_ID_NO_180	TAAATTTT-----	248
WO_2019032898_A1_179	TAAATTTTTCGGCAATTCAGTCGATAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGATTAAATACG	300

Alineamiento N° 1: Entre la ITR SEQ ID NO: 180 de la solicitud y los residuos 1 a 248 de la molécula de ácido nucleico SEQ ID NO: 179 del documento D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_181	-----AAAATTTAAAGAAGACACCAAATCA	26
WO_2019032898_A1_179	AAATTAGGGATAACAGGGTAATGGCGCGGGCCGCAAAATTTAAAGAAGACACCAAATCA	6540

SEQ_ID_NO_181	GATGCCGCGGTCGCGCGCGGTAGGCGGGACTTCCGGTACAAGATGGCGGACAATTACGT	86
WO_2019032898_A1_179	GATGCCGCGGTCGCGCGCGGTAGGCGGGACTTCCGGTACAAGATGGCGGACAATTACGT	6600

SEQ_ID_NO_181	CATTTCTGTGACGTCAATTTCTGTGACGTCACTTCCGGTGGCGGGACTTCCGGAATTA	146
WO_2019032898_A1_179	CATTTCTGTGACGTCAATTTCTGTGACGTCACTTCCGGTGGCGGGACTTCCGGAATTA	6660

SEQ_ID_NO_181	GGGTTGGCTCTGGGCCAGCGCTTGGGGTTGACGTGCCACTAAGATCAAGCGGCGCGCCGC	206
WO_2019032898_A1_179	GGGTTGGCTCTGGGCCAGCGCTTGGGGTTGACGTGCCACTAAGATCAAGCGGCGCGCCGC	6720

SEQ_ID_NO_181	TTGTCTTAGTGTCAAGGCAACCCCAAGCAAGCTGGCCAGAG	248
WO_2019032898_A1_179	TTGTCTTAGTGTCAAGGCAACCCCAAGCAAGCTGGCCAGAG	6762

Alineamiento N° 2: Entre la ITR SEQ ID NO: 181 de la solicitud y los residuos 6506 a 6762 de la molécula de ácido nucleico SEQ ID NO: 179 del documento D1.

Adicionalmente, la molécula SEQ ID NO: 179 del documento D1 comprende en el sentido 5' a 3': el promotor específico de hígado TTPp SEQ ID NO: 113, un intrón sintético SEQ ID NO: 115, un marco abierto de lectura optimizado de codones que codifica la versión 6 de FVIII y contiene una secuencia XTEN144 SEQ ID NO: 117, un elemento regulatorio postranscripcional del virus de la marmota WPRE SEQ ID NO: 120, una señal de poliadenilación de la hormona bovina (bGHpA) SEQ ID NO: 122 (Págs. 71 a 73, Tabla 2B), en donde la SEQ ID NO: 115 de la solicitud es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 115 del documento D1 como se evidencia en el alineamiento N° 3.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_115	GTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTG	60
WO_2019032898_A1_115	GTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTG	60

SEQ_ID_NO_115	CCTTGAATTACTGACACTGACATCCACTTTTTCTTTTCTCCACAG	106
WO_2019032898_A1_115	CCTTGAATTACTGACACTGACATCCACTTTTTCTTTTCTCCACAG	106

Alineamiento N° 3: Entre la secuencia intrónica SEQ ID NO: 115 de la solicitud y la secuencia intrónica SEQ ID NO: 115 del documento D1.



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

D1 divulga también, una molécula de ácido nucleico que codifica un factor FVIII con una secuencia de aminoácidos entre 70% a 100% idéntica a la SEQ ID NO: 106 (Pág. 171, Párr. [0511]), la cual como se evidencia en el Alineamiento N° 4 es 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos del factor FVIII SEQ ID NO: 106 de la solicitud y, menciona que, la secuencia de nucleótidos es una secuencia optimizada en sus codones para la expresión en humanos (Pág. 58, Párr. [0176]); además, se refiere a: un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico, una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico y un portador farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico, un sistema de baculovirus para la producción del ácido nucleico en células de insecto, y un sistema de entrega de nanopartículas para la expresión del constructo que comprende el ácido nucleico (Págs. 172 a 173, Párrs. [0530] a [0538]).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_106	ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPKSFPPNTSVVYKTLFVEFTDHLFN	60
WO_2019032898_A1_106	ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPKSFPPNTSVVYKTLFVEFTDHLFN	60
SEQ_ID_NO_106	IAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQ	120
WO_2019032898_A1_106	IAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQ	120
SEQ_ID_NO_106	REKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCR	180
WO_2019032898_A1_106	REKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCR	180
SEQ_ID_NO_106	EGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNR	240
WO_2019032898_A1_106	EGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNR	240
SEQ_ID_NO_106	SLPGLIGCHRKSIVYWHVIGMGTTPVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPTITFLTAQTLL	300
WO_2019032898_A1_106	SLPGLIGCHRKSIVYWHVIGMGTTPVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPTITFLTAQTLL	300
SEQ_ID_NO_106	MDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDEMDVVR	360
WO_2019032898_A1_106	MDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDEMDVVR	360
SEQ_ID_NO_106	DDDNPSFSFIQIRSVAKKHPTWVHYIAAEEDWDYAPLVLPDDRYSKSYLNNGPQRIG	420
WO_2019032898_A1_106	DDDNPSFSFIQIRSVAKKHPTWVHYIAAEEDWDYAPLVLPDDRYSKSYLNNGPQRIG	420
SEQ_ID_NO_106	RKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTLIIIFKNQASRPYNIYPHGI	480
WO_2019032898_A1_106	RKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTLIIIFKNQASRPYNIYPHGI	480
SEQ_ID_NO_106	TDVRPKRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERD	540
WO_2019032898_A1_106	TDVRPKRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERD	540
SEQ_ID_NO_106	LASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNILFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQ	600
WO_2019032898_A1_106	LASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNILFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQ	600
SEQ_ID_NO_106	LEDPEFQASNIHMSINGVYFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKM	660
WO_2019032898_A1_106	LEDPEFQASNIHMSINGVYFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKM	660
SEQ_ID_NO_106	VYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGWLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDYYEDS	720
WO_2019032898_A1_106	VYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGWLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDYYEDS	720
SEQ_ID_NO_106	YEDISAYLLSKNNAIEPRFSQNSRHPSTRQKQFNATTIPENDIEKTDPFARHTPMPKI	780
WO_2019032898_A1_106	YEDISAYLLSKNNAIEPRFSQNSRHPSTRQKQFNATTIPENDIEKTDPFARHTPMPKI	780
SEQ_ID_NO_106	QNVSSDLLMLLRQSPTPHGLSLSDLQEAKYETFSDDPSPGAIDSNNSLSEMTHFRPQLH	840
WO_2019032898_A1_106	QNVSSDLLMLLRQSPTPHGLSLSDLQEAKYETFSDDPSPGAIDSNNSLSEMTHFRPQLH	840
SEQ_ID_NO_106	HSGDMVFTPEISGLQLRLNEKLGTAAATELKKLDFKVSSTSNLSTIPSDNLAAGTDNTS	900
WO_2019032898_A1_106	HSGDMVFTPEISGLQLRLNEKLGTAAATELKKLDFKVSSTSNLSTIPSDNLAAGTDNTS	900
SEQ_ID_NO_106	SLGPPSPMPVHYDSQLDITTLFGKKSSPLTESGGPLSLSEENNDKLLSGLMNSQESSWGK	960
WO_2019032898_A1_106	SLGPPSPMPVHYDSQLDITTLFGKKSSPLTESGGPLSLSEENNDKLLSGLMNSQESSWGK	960
SEQ_ID_NO_106	NVSSTESGRLFKGKRAHGPAALLTKDNALFKVSISLLKTNKTSNNSATNRKTHIDGPSLLI	1020



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

W0_2019032898_A1_106	NVSSTESGRLFKGKRAHGPAALLTKDNALFKVSISLLKTNKTSNNSATNRKTHIDGPSLLI	1020
SEQ_ID_NO_106	ENSPSVWQNIISDTEFKKVTPLIHDRMLMDKNATALRLNHMSNKTTSSKNMEMVQKKKEGP	1080
W0_2019032898_A1_106	ENSPSVWQNIISDTEFKKVTPLIHDRMLMDKNATALRLNHMSNKTTSSKNMEMVQKKKEGP	1080
SEQ_ID_NO_106	IPPD AQNPDM SFFKMLFLPESARW IQRTHGKNSLNSGQGPSKQLVSLGPEKSVEGQNFL	1140
W0_2019032898_A1_106	IPPD AQNPDM SFFKMLFLPESARW IQRTHGKNSLNSGQGPSKQLVSLGPEKSVEGQNFL	1140
SEQ_ID_NO_106	SEKNKVVVGKGFTKDVGLKEMVFPSSRNFLTNLDNLHENNTHNQEKKIQEEIEKKETL	1200
W0_2019032898_A1_106	SEKNKVVVGKGFTKDVGLKEMVFPSSRNFLTNLDNLHENNTHNQEKKIQEEIEKKETL	1200
SEQ_ID_NO_106	IQENVVLPQIHTVTGTGNFMKNLFLSTRQNVEGSYDGAYAPVLQDFRSLNDSTNRKKH	1260
W0_2019032898_A1_106	IQENVVLPQIHTVTGTGNFMKNLFLSTRQNVEGSYDGAYAPVLQDFRSLNDSTNRKKH	1260
SEQ_ID_NO_106	TAHFSKKGEEENLEGLGNQTKQIVEKYACTTRISPNTSQQNFVTQRSKRALKQFRLPLEE	1320
W0_2019032898_A1_106	TAHFSKKGEEENLEGLGNQTKQIVEKYACTTRISPNTSQQNFVTQRSKRALKQFRLPLEE	1320
SEQ_ID_NO_106	TELEKRIIVDDTSTQWSNMKHLTPSTLTQIDYNEKEKGAITQSP LSDCLTRSHSIPQAN	1380
W0_2019032898_A1_106	TELEKRIIVDDTSTQWSNMKHLTPSTLTQIDYNEKEKGAITQSP LSDCLTRSHSIPQAN	1380
SEQ_ID_NO_106	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYLTRVLFQDNSSHLPAA SYRK KDSGVQESSHFLQGA KKNLS	1440
W0_2019032898_A1_106	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYLTRVLFQDNSSHLPAA SYRK KDSGVQESSHFLQGA KKNLS	1440
SEQ_ID_NO_106	LAILTLEMTGDQREVGLGTSATNSVTYKKVENTVLPKPDLPKTS GKV ELLPKVHIYQKD	1500
W0_2019032898_A1_106	LAILTLEMTGDQREVGLGTSATNSVTYKKVENTVLPKPDLPKTS GKV ELLPKVHIYQKD	1500
SEQ_ID_NO_106	LFPTETSN GSPGHLDLVEGSL LQGTEGA IKWNEANRP GKV PFLRVATESSAKTPSKLLDP	1560
W0_2019032898_A1_106	LFPTETSN GSPGHLDLVEGSL LQGTEGA IKWNEANRP GKV PFLRVATESSAKTPSKLLDP	1560
SEQ_ID_NO_106	LAWDNHYGTQIPKEEWSQEK SPECTAFKKKDTILSLNACESNHAAIA INEGQNKPEIEV	1620
W0_2019032898_A1_106	LAWDNHYGTQIPKEEWSQEK SPECTAFKKKDTILSLNACESNHAAIA INEGQNKPEIEV	1620
SEQ_ID_NO_106	TWAKQGRTERLCSQNPV LKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDE	1680
W0_2019032898_A1_106	TWAKQGRTERLCSQNPV LKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDE	1680
SEQ_ID_NO_106	NQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSV PQFKKVVFQEFTDGSFT	1740
W0_2019032898_A1_106	NQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSV PQFKKVVFQEFTDGSFT	1740
SEQ_ID_NO_106	QPLYRGELNEHLGLGPYIRA EVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEP RK	1800
W0_2019032898_A1_106	QPLYRGELNEHLGLGPYIRA EVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEP RK	1800
SEQ_ID_NO_106	NFVKPNETKTYFWKVQH HMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLN	1860
W0_2019032898_A1_106	NFVKPNETKTYFWKVQH HMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLN	1860
SEQ_ID_NO_106	PAHGRQVTVQEFALFFTIFDET KSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGY	1920
W0_2019032898_A1_106	PAHGRQVTVQEFALFFTIFDET KSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGY	1920
SEQ_ID_NO_106	IMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMG SNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFE	1980
W0_2019032898_A1_106	IMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMG SNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFE	1980
SEQ_ID_NO_106	TVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYG	2040
W0_2019032898_A1_106	TVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYG	2040
SEQ_ID_NO_106	QWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIHG IKTQGARQKFSSLYISQFIIM	2100
W0_2019032898_A1_106	QWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIHG IKTQGARQKFSSLYISQFIIM	2100
SEQ_ID_NO_106	YSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKH NIFNPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRM	2160
W0_2019032898_A1_106	YSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKH NIFNPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRM	2160
SEQ_ID_NO_106	ELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVN	2220
W0_2019032898_A1_106	ELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVN	2220
SEQ_ID_NO_106	NPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKV KVFQ	2280
W0_2019032898_A1_106	NPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKV KVFQ	2280
SEQ_ID_NO_106	GNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY	2328
W0_2019032898_A1_106	GNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY	2328

Alineamiento N° 4: Entre la secuencia del factor FVIII SEQ ID NO: 106 de la solicitud y la secuencia



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

factor FVIII SEQ ID NO: 106 del documento D1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la molécula de ácido nucleico divulgada en D1, consiste en que la molécula de ácido nucleico de la solicitud refiere que el polinucleótido heterólogo codifica un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, un anticuerpo o fragmento funcional del mismo, un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida) y cualquier combinación de estos, mientras que el documento D1 no presenta una modalidad específica que contemple alguno de los polinucleótidos allí referidos.

No se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier polinucleótido heterólogo que codifique cualquiera de los múltiples productos génicos allí referidos porque, únicamente se evidencian moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido FVIII o un polipéptido PAH; particularmente los constructos específicos AAV-FVIII (nucleótidos 1-6526; SEQ ID NO: 110); B19-FVIII (nucleótidos 1-6762; SEQ ID NO: 179), GPV-FVIII (nucleótidos 1-6830; SEQ ID NO: 182), B19-FVIII (nucleótidos 1-7032; SEQ ID NO: 189), AAV-FVIII (nucleótidos 1-6824; SEQ ID NO: 190), GPV-FVIII (nucleótidos 1-7154; SEQ ID NO: 194), B19-PAH (nucleótidos 1-4146; SEQ ID NO: 197) o GPV-PAH (nucleótidos 1-4214; SEQ ID NO: 198) (Págs. 95 a 119, Tablas 2A a2F y Págs. 224 a 229, Tablas 10A y 10B), por lo que no es posible asociar la evidencia técnica específica de los constructos con las secuencias señaladas con la generalidad de moléculas de ADN para la expresión de múltiples productos génicos de estructuras indeterminadas dentro del alcance de la solicitud.

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

Sin embargo, un virus adenoasociado con replicación defectuosa (AAV) que comprende una proteína de cápside AAV del clado F y un genoma de transferencia con un elemento regulatorio operablemente unido a una secuencia que codifica un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Pág. 119, Reiv. 1) ya había sido divulgado en el documento D2 que menciona, además, otras secuencias de ITR alternativas empleadas en los vectores de transferencia del polipéptido PAH humano (Pág. 20, Ej. 5, Tabla 10).

D1 refiere también que, el polinucleótido heterólogo puede codificar un miARN que regula por disminución la expresión de un gen diana seleccionado entre SOD1, HTT, RHO y cualquier combinación de los mismos (Pág. 9, Párr. [0037]).

Además D1 menciona que, los factores de crecimiento codificados por el polinucleótido heterólogo incluyen citoquinas y hormonas que se seleccionan de: adrenomedulina (AM), angiopoyetina (Ang), factor de movilidad autocrino, una proteína morfogenética ósea (BMP), BMP2, BMP4, BMP5, BMP7, un miembro de la familia del factor neurotrófico ciliar, factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor inhibidor de la leucemia (LIF), interleucina-6 (IL-6), factor estimulante de colonias, factor 3 estimulante de colonias de macrófagos (m-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), una efrina, efrina A1, efrina A2, efrina A3, efrina A4, efrina A5, efrina B1, efrina B2, efrina B3, eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, somatotropina bovina fetal (FBS), un miembro de la familia del factor neurotrófico

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

derivado de la línea celular glial (GDNF), GDNF, neurturina, persefina, artemina, factor de diferenciación del crecimiento-9 (GDF9), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento derivado de hepatoma (HDGF), insulina, un factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF- 1), IGF-2, una interleucina (IL), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor estimulante de la migración (MSF), proteína estimulante de macrófagos (MSP), proteína similar al factor de crecimiento de hepatocitos (HGFLP), miostatina (GDF-8), una neuregulina, neuregulina 1 (NRG1), NRG2, NRG3, NRG4, una neurotrofina, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF), una neurotrofina-3 (NT-3), NT-4, factor de crecimiento placentario (PGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), renalasa (RNLS), factor de crecimiento de células T (TCGF), trombopoyetina (TPO), un factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), TGF- β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Págs. 31 y 32, Párr. [0105]).

De manera similar, D1 refiere que, la secuencia de polinucleótidos heteróloga puede codificar un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida), y cualquier combinación de los mismos (Pág. 32, Párr. [0106]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un polinucleótido que codifique un polipéptido PAH como el del documento D2 en una molécula de ADN como la del documento D1, teniendo en cuenta que, D1 ya sugiere incluir en la molécula de ADN una secuencia que codifique un polipéptido PAH (Ejemplos 7a y 7b, Párrs. [0035], [0106] y [0119]); para de esta manera, llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de 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 17 (NC2021/0002965 del 29 de enero de 2025) se refiere a: *“Un método de producción de un polipéptido, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 13 en condiciones adecuadas y recuperar el polipéptido, en donde el polipéptido es un polipéptido con actividad de coagulación y el método comprende recuperar el polipéptido con actividad de coagulación”*. 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 método de producción de un polipéptido, que comprende	Un método para producir un polipéptido con actividad coagulante que comprende: (Pág. 173, Párr. [0538])	Un método para expresar un polipéptido PAH en una célula que comprende: (Pág. 1, Párr. [0008])
cultivar la célula hospedadora que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) y una segunda ITR que comprenden la SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188 y flanquean un casete genético que comprende una	cultivar una célula huésped que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende: una primera repetición invertida (ITR), una segunda ITR que no son de AAV, un casete genético que codifica un producto terapéutico posicionado entre las ITR, en donde la molécula	Transducir la célula con un virus adenoasociado con replicación defectuosa (AAV) que comprende una proteína de cápside AAV del clado F y un genoma de transferencia con un elemento regulatorio



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, un anticuerpo o fragmento funcional del mismo, un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida), y cualquier combinación de los mismos; en condiciones adecuadas y	de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos con entre 60% a 100% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 179 o 182 y expresa una proteína FVIII funcional y (Pág. 173, Párr. [0538])	operablemente unido a una secuencia que codifica un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Pág. 1, Párr. [0008])
recuperar el polipéptido	Recuperar el péptido con actividad coagulante (Pág. 173, Párr. [0538])	No se menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17, ya que divulga un método para producir un polipéptido con actividad coagulante que comprende: cultivar una célula huésped que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende: una primera repetición invertida (ITR), una segunda ITR que no son de AAV, un casete genético que codifica un producto terapéutico posicionado entre las ITR, en donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos con entre 60% a 100% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 179 o 182 y expresa una proteína FVIII funcional y recuperar el péptido con actividad coagulante (Pág. 173, Párr. [0538]); en donde, la SEQ ID NO: 179 del documento D1 contiene con un 100% de identidad las ITR's SEQ ID NO: 180 y SEQ ID NO: 181 de la solicitud como se evidencia en los alineamientos N° 1 y 2.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 17 y el método divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud comprende un polinucleótido heterólogo que codifica un factor de crecimiento, una hormona, una citocina, un anticuerpo o fragmento funcional del mismo, un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida) y cualquier combinación de estos.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un método que comprenda cualquier polinucleótido heterólogo que codifique cualquiera de los múltiples productos génicos allí referidos porque, únicamente se evidencian procesos para la producción de un polipéptido FVIII o un polipéptido PAH que comprenden los constructos específicos AAV-FVIII (nucleótidos 1-6526; SEQ ID NO: 110); B19-FVIII (nucleótidos 1-6762; SEQ ID NO: 179), GPV-FVIII (nucleótidos 1-6830; SEQ ID NO: 182), B19-FVIII (nucleótidos 1-7032; SEQ ID NO: 189), AAV-FVIII (nucleótidos 1-6824; SEQ ID NO: 190), GPV-FVIII (nucleótidos 1-7154; SEQ ID NO: 194), B19-PAH (nucleótidos 1-4146; SEQ ID NO: 197) o GPV-PAH (nucleótidos 1-4214; SEQ ID NO: 198) (Págs. 95 a 119, Tablas 2A a2F y Págs. 224 a 229, Tablas 10A y 10B), por lo que no es posible asociar la evidencia técnica específica de los procesos que comprenden los constructos con las secuencias señaladas con la generalidad de procesos para la expresión de múltiples productos génicos de estructuras indeterminadas dentro del alcance de la solicitud.

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

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

Sin embargo, un método para expresar un polipéptido PAH en una célula que comprende: Transducir la célula con un virus adenoasociado con replicación defectuosa (AAV) que comprende una proteína de cápside AAV del clado F y un genoma de transferencia con un elemento regulatorio operablemente unido a una secuencia que codifica un polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Pág. 1, Párr. [0008]) ya había sido divulgado en el documento D2 que menciona, además, otras secuencias de ITR alternativas empleadas en los vectores de transferencia del polipéptido PAH humano (Pág. 20, Ej. 5, Tabla 10) .

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un polinucleótido que codifique un polipéptido PAH como el del documento D2 en un método de producción como el del documento D1; teniendo en cuenta que, D1 ya sugería incluir en la molécula de ADN una secuencia codificante de un polipéptido PAH (Ejemplos 7a y 7b, Párrs. [0035], [0106], [0119]) y, de esta forma llegar así al objeto de la reivindicación 17. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 18 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 17, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2019032898	1 a 18	Nivel inventivo
D2	US20190231901	1 a 18	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a las objeciones por falta de claridad y sustento

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 30 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) La persona medianamente versada en la materia puede entonces establecer que el efecto técnico de la molécula de ácido nucleico reivindicada, según lo demostrado en la solicitud tal como se presentó, incluye el establecimiento de la transducción persistente de células diana y la expresión estable a largo plazo de un polinucleótido heterólogo, lo cual se consigue mediante las ITR primera y segunda que flanquean el casete genético. De esta manera, las reivindicaciones incluyen suficientes características estructurales para permitir a una persona medianamente versada en la materia reproducir la molécula de ácido nucleico reivindicada. Adicionalmente, esto deja claro que los inventores estaban en posesión del alcance total de las reivindicaciones en el momento en el que se presentó la solicitud.*

(…)

El Solicitante discrepa respetuosamente respecto a la opinión del Examinador. Sin embargo, se ha modificado la reivindicación 1 -de la que dependen directa o indirectamente todas las reivindicaciones- para definir el casete genético como se ha indicado anteriormente y para mencionar que la primera ITR y la segunda ITR comprenden una secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188.

La persona medianamente versada en la materia puede entonces establecer que el efecto técnico del vector reivindicado es impartido por la molécula de ácido nucleico como



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

se define en la reivindicación 1. En consecuencia, las reivindicaciones incluyen suficientes características estructurales para permitir a una persona medianamente versada en la materia reproducir el vector reivindicado. Adicionalmente, esto deja claro que los inventores estaban en posesión del alcance total de las reivindicaciones en el momento en el que se presentó la solicitud.”

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por falta de claridad y sustento persisten para el actual capítulo reivindicatorio, lo anterior porque, se refieren a productos y procesos que no incluyen todas las características técnicas esenciales que los definen, particularmente, no se incluyen las secuencias de nucleótidos heterólogas o las secuencias del casete génico que comprende las ITRs que le confieren su funcionalidad para la expresión de los genes terapéuticos.

Por lo que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, la reivindicación independiente de producto no define todas las características técnicas esenciales de la invención que permiten la reproducción de este y su distinción de lo divulgado en el estado de la técnica; además, tampoco es cierto que la reivindicación independiente reclame una razonable generalización de las moléculas contempladas en la descripción porque, su alcance contempla múltiples compuestos con indeterminada estructura, todos los cuales no han sido explorados en los constructos divulgados en la solicitud.

De acuerdo con lo anterior, esta oficina considera que los demás productos como vectores, célula huésped, composiciones, sistemas y los métodos para la producción del polipéptido que comprenden la molécula de ácido nucleico según se define en la reivindicación 1, no se encuentran definidos mediante las características técnicas esenciales y contemplan múltiples alternativas estructurales que se extralimitan de lo explorado en la solicitud.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de suficiencia de la descripción

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por artículo 28 de la solicitud bajo estudio en donde sostiene que: *“(…) el Solicitante tiene la facultad de reivindicar una generalización razonable de los ejemplos encontrados en la Descripción. Esto no quiere decir que las reivindicaciones deban estar limitadas únicamente a los ejemplos, según solicita el Examinador, toda vez que esto permitiría que el alcance protegido pueda ser fácilmente vulnerado sin cometer una infracción del derecho. Tal como señala la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (ver Sección 4.4.2):*

(…)

Las construcciones de ejemplo citadas por el Examinador proporcionan una prueba de concepto para los géneros de moléculas de ácido nucleico mencionados en las reivindicaciones de la presente solicitud. Junto con la descripción en su conjunto, y la habilidad de un experto medianamente versado en terapia génica, estas construcciones de ejemplo proporcionan un soporte claro y suficiente para el alcance actual de las reivindicaciones.

En consecuencia, la solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.”.

En este punto se enfatiza que, la objeción por artículo 28 es a lugar ya que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, se refiere una generalidad de moléculas de ácido nucleico, que contemplan múltiples elementos estructurales como promotores,

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

reguladores y polinucleótidos heterólogos cuyas secuencias son indispensables para su función y, para la reproducción de la invención, por lo que, en ausencia de especificación sobre la estructura de cada región no es posible para esta oficina correlacionar la evidencia técnica suministrada con la generalidad de moléculas incluidas y, por lo tanto, no es cierto que lo así definido constituya una generalización razonable, toda vez que implicaría una excesiva experimentación adicional por parte de la persona del campo técnico interesada en llevar a cabo la invención y determinar todas las posibles estructuras funcionales para tal fin.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de unidad de invención

En lo que respecta a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por artículo 25 de la solicitud bajo estudio en donde señala que: *“(...) discrepa respetuosamente respecto a esta opinión. Lo anterior, por cuanto el documento D1 fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud. La solicitud prioritaria de la presente solicitud y D1 tienen la misma fecha de presentación: 9 de agosto de 2018.*

La presente solicitud tiene como fecha de prioridad el 9 de agosto de 2018, y no 9 de agosto de 2019, como afirma el Examinador. Aunque la fecha de prioridad de D1 es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud de patente objeto de examen, la materia en la que se basa el Examinador no se describía en el documento de prioridad de D1 (US 62/543,297, presentada el 9 de agosto de 2017 (adjunta a la presente). Por ejemplo, ninguno de los elementos SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 182 y las características de las reivindicaciones anteriores 1-17 se divulgan D1. Por lo tanto, estos elementos no formaban parte del estado de la técnica antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

De esta manera, D1 no puede ser considerado un documento válido para afectar la unidad de invención de la presente solicitud.

En consecuencia, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención según se establece en el Artículo 25 de la Decisión 486.”

Se aclara que, la objeción por falta de unidad de invención no ha sido superada debido a que, el concepto común: una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR) y una segunda ITR que flanquean un casete genético que comprende una secuencia de polinucleótidos heteróloga; se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2008016391 que se refiere a un ácido nucleico derivado de un genoma de vector parvovirus que contienen ITRs que flanquean un ADN extraño que codifica una producto de ARNi (Pág. 45, Reiv. 8).

De acuerdo con lo anterior, con respecto al capítulo reivindicatorio modificado presentado el 29 de enero de 2025 esta oficina identifica tres grupos de invenciones con características técnicas esenciales estructurales particulares; lo anterior porque, las moléculas de ADN exploradas en la solicitud no comparten una estructura común, dado que cada pareja de ITRs tiene una secuencia específica, derivada de virus con orígenes diferentes. Por lo tanto, cada una de las invenciones identificadas merece un esfuerzo de búsqueda específico por parte de esta Oficina.

Por otra parte, con respecto al argumento del solicitante en donde señala textualmente que: *“La presente solicitud tiene como fecha de prioridad el 9 de agosto de 2018, y no 9 de agosto de 2019, como afirma el Examinador”* se aclara que, en ningún momento esta oficina ha realizado tal afirmación, toda vez que, lo que se ha mencionado en el ítem 9 con respecto a la determinación del estado de la técnica, es que no es posible aceptar la

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

fecha de prioridad 9 de agosto de 2018 como fecha de determinación del estado de la técnica en la medida que, las reivindicaciones 1 a 18 presentadas el 29 de enero de 2025 se refieren a las ITR's SEQ ID NO: 185, 186, 187 y 188 que no se encuentran incluidas en la solicitud US 62/716,826 sobre la cual se reivindica prioridad; por consiguiente, la fecha de determinación del estado de la técnica, para la materia tal como se reivindica, corresponderá a la fecha de presentación 9 de agosto de 2019.

Teniendo claro lo anterior, no es a lugar analizar si la materia reivindicada en la presente solicitud está o no presente en la prioridad del documento WO2019032898 ya que, la fecha de prioridad de la presente solicitud no es aceptable como fecha de determinación del estado de la técnica de la materia reclamada en el presente capítulo reivindicatorio y, por lo tanto, el documento referido en el presente examen de patentabilidad como documento D1, continúa siendo un estado de la técnica pertinente dentro del examen de la presente solicitud, ya que su fecha de publicación es 14 de febrero de 2019 que es una fecha anterior a la fecha establecida para la determinación del estado de la técnica en la presente solicitud, que es la fecha de presentación 09 de agosto de 2019.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de novedad.

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por falta de novedad de la solicitud bajo estudio en donde se indica que: "(...) *las reivindicaciones modificadas en esta oportunidad mencionan características técnicas que no son anticipadas por D1. Específicamente, D1 no divulga una molécula de ácido nucleico que comprende un casete genético que comprende una secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica: (A) un factor de crecimiento, una hormona, una citoquina, o un anticuerpo o fragmento funcional del mismo; y/o (B) un gen seleccionado de distrofina ligada a X, MTM1 (miotubularina), tirosina hidroxilasa, AADC, ciclohidrolasa, SMN1, FXN (frataxina), GUCY2D, RS1, CFH, HTRA, ARMS, CFB/CC2, CNGA/CNGB, Prf65, ARSA, PSAP, IDUA (MPS I), IDS (MPS II), PAH, GAA (alfa-glucosidasa ácida), y/o (C) un miARN que regula por disminución la expresión de un gen diana seleccionado entre SOD1, HTT, RHO, y cualquier combinación de los mismos; flanqueado por una primera ITR y una segunda ITR que comprenden una secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187 o 188.*

Por lo tanto, D1 no divulga una molécula de ácido nucleico que contenga todos y cada uno de los elementos mencionados en las reivindicaciones modificadas.

Consecuentemente, el pliego de reivindicaciones es novedoso a la luz de D1, de acuerdo con lo indicado en el Artículo 16 de la Decisión 486."

Al respecto, esta oficina se permite aclarar que, el documento D1 continúa siendo una anterioridad pertinente para afectar la patentabilidad de los productos y el proceso reclamados en la presente solicitud, ya que, a pesar de que se le reconoce al solicitante que la materia como está actualmente reivindicada es novedosa con respecto a dicha anterioridad, no puede establecerse que la molécula de ADN y el método reclamados cumplan con el requisito de nivel inventivo en razón a que D1 divulga una molécula de ácido nucleico que comprende: una primera repetición invertida (ITR) y una segunda ITR que no son de AAV, un casete genético que codifica un producto terapéutico que es un factor VIII o que puede corresponder a un factor de crecimiento, una hormona, una citoquina o un fragmento funcional de este que se encuentra posicionado entre las ITR, en donde la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos con entre 60% a 100% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 179 o 182 (Págs. 68 y 69, Párr. [0197]) y, la SEQ ID NO: 179 del documento D1 contiene con un 100% de

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

identidad las ITR's SEQ ID NO: 180 y SEQ ID NO: 181 de la solicitud como se evidencia en los alineamientos N° 4 y 5

En donde la única diferencia con respecto a la solicitud es que D1 no divulga una modalidad específica en la cual la molécula de ADN exprese un producto terapéutico diferente al factor VIII. No obstante, se ha identificado un documento D2 que sugiere incluir una secuencia que codifica la proteína PAH en un vector que comprende ITRs variantes, además, el mismo documento D1 ya sugería emplear secuencias de codificación de la PAH en el vector o casete de expresión que comprende las ITRs de B19 o GPV (Pág. 166, Párr. [0453]).

Así las cosas y, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, D1 enseña las secuencias exactas o las secuencias 100% idénticas (ver los alineamientos) que se suministran como características técnicas para las moléculas de ácido nucleico contempladas en los productos definidos en las reivindicaciones 1 a 16 y, además, sugiere que la molécula de ácido nucleico puede incluir secuencias codificantes de la enzima PAH, como también lo señala el documento D2, por lo tanto, los objetos allí reclamados carecen de nivel inventivo a la luz de dichas anterioridades.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0002965		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/045957		09/08/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
09/08/2019							X		
Solicitante									
BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 18 parcialmente	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18
Palabras clave utilizadas	INVERTED TERMINAL REPEAT (IRT), PARVOVIRAL
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/86, A61K 38/37, C07K 14/755

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)	
---	--

Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO NC2020/0002674	10/08/2020	-	-	A
ISA	US2006008469	12/01/2006	-	-	A
	US2007253936	01/11/2007	-	-	
	CN1011243286	13/02/2018	-	-	
	WO2011100330	18/08/2011	-	-	
	US2013109742	02/05/2013	-	-	
	US2014271551	18/09/2014	-	-	
	US2016229904	11/08/2016	-	-	
	US2017081392	23/03/2017	-	-	
	US2017130245	11/05/2017	-	-	
	US2017356009	14/12/2017	-	-	
EPO	CN111247251	05/06/2020	-	-	A
	WO2008016391	07/02/2008	-	-	
	WO2011088081	22/07/2011	-	-	
	WO2014143932	18/09/2014	-	-	
	WO2015191508	17/12/2015	-	-	
	WO2016134338	25/08/2016	-	-	
	WO2017136358	10/08/2017	-	-	
	WO2019032898	14/02/2019	1 a 18 SEQ ID NO: 180, 181, 115 y 106 (100%)	SEQ ID NO: 180, 181, 115 y 106 (100%) (Págs. 8 y 9, Párr. [0035]) (Págs. 68 y 69, Párr. [0197]) (Págs. 71 a 73, Tabla 2B), (Pág. 171, Párr. [0511]), (Pág. 58, Párr. [0176]);	Y



Oficio N° 7432 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0002965

				(Págs. 172 a 173, Párrs. [0530] a [0538]). (Pág. 9, Párr. [0037]). (Págs. 31 y 32, Párr. [0105]). (Pág. 32, Párr. [0106]).	
USPTO	US2008213233	04/09/2008	-	-	A
	EP2698163	19/02/2014	-	-	
	US2016102297	14/04/2016	-	-	
	US2016311885	27/10/2016	-	-	
PatBase Orbit	US20020164304	02/10/1991	-	-	A
STN	WO 2011088081	21/07/2011	-	-	A
	US 20190231901	01/08/2019	1 a 18	(Pág. 1, Párr. [0008]) (Pág. 20, Ej. 5, Tabla 10)	Y
	WO 2016081927	26/05/2016	-	-	A
	WO 2006066066	22/06/2006	-	-	
	WO 2003088899	30/10/2003	-	-	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		N/A			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (30/04/2025)					