

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

Señores
BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “USO DE VECTORES LENTIVIRALES QUE EXPRESAN EL FACTOR IX”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/064711

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/776,393 6 de diciembre 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 31 de enero de 2024 bajo el número NC2021/0008877, 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 terapias de FIX que superen las dificultades y limitaciones de las terapias de reemplazo actuales.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una partícula de vector lentiviral que comprende: una secuencia de nucleótidos que comprende (i) un promotor específico de tejido, y (ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX), en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 1, en donde el promotor específico de tejido dirige la expresión del polipéptido con actividad de factor IX (FIX) en una célula hepática; y una cubierta lipídica que comprende una alta concentración de polipéptido CD47.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 31 de enero de 2024 bajo el número NC2021/0008877.

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.

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008877 el 31 de enero de 2024, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “VECTOR LENTIVIRAL QUE COMPRENDE UN PROMOTOR ESPECIFICO DE TEJIDO, UNA SECUENCIA DE ACIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN POLIPEPTIDO CON ACTIVIDAD OPTIMIZADA DEL FACTOR IX (FIX), Y UNA CUBIERTA LIPIDICA QUE COMPRENDE UN POLIPEPTIDO CD47”.

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,

El objeto de la reivindicación 1 no es claro ni tiene sustento, ya que se menciona una “*alta concentración de polipéptido CD47*” sin definir cuantitativamente ni establecer un rango que permita interpretar con precisión el término “*alta*”, lo cual impide delimitar el alcance de la reivindicación. Asimismo, no es posible determinar de forma inequívoca la secuencia que comprende el vector lentiviral, debido a la falta de una caracterización estructural completa de sus elementos funcionales. Adicionalmente, la referencia a “*un promotor específico de tejido*” o a que dicho promotor “*dirige la expresión del polipéptido con actividad de factor IX (FIX) en una célula hepática*” no caracteriza el promotor de manera concreta, generando un número indefinido de posibilidades que no han sido descritas ni respaldadas experimentalmente por el solicitante. Se sugiere, por tanto, definir con claridad los componentes del vector, conforme a lo divulgado en la descripción.

El objeto de la reivindicación 4 no es claro ni tiene sustento, ya que se enumeran múltiples elementos genéticos opcionales de forma agrupada (“*y/o*”) y con formulaciones amplias como “*cualquier combinación de los mismos*”, lo que genera ambigüedad respecto a cuáles son los componentes esenciales del vector lentiviral y dificulta delimitar el alcance técnico de la reivindicación. Asimismo, no se proporciona en la descripción un sustento suficiente que respalde la inclusión conjunta o alternativa de todos los elementos listados. Se sugiere precisar qué combinaciones están efectivamente soportadas por la descripción y describir con mayor claridad las configuraciones estructurales del vector que forman parte de la invención.

El objeto de la reivindicación 5 no es claro ni tiene sustento, ya que se indica que el promotor “*mejora selectivamente la expresión en células hepáticas*”, sin establecer frente a qué control se evalúa dicha mejora ni describir cómo se determina esa selectividad, lo cual convierte esta formulación en un resultado a alcanzar que no contribuye a definir estructuralmente el promotor. Además, no se aporta sustento experimental suficiente en la descripción que permita respaldar la inclusión de todos los promotores citados en la reivindicación en el contexto del vector lentiviral propuesto. Se sugiere realizar una generalización razonable de lo efectivamente sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 6 no es claro ni tiene sustento porque menciona “*La partícula de vector lentiviral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la secuencia gag es una secuencia gag completa o truncada*”, pero en las reivindicaciones 1 a 4 no se hace

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

referencia a una secuencia gag completa o truncada. Asimismo, no se evidencia sustento en el capítulo descriptivo de dicha parte del vector completa o truncada. Se sugiere hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de las reivindicaciones 7 a 10 no es claro ni tiene sustento porque menciona “*en donde la secuencia de nucleótidos comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un propéptido*”, “*en donde la secuencia de nucleótidos comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido señal*”, lo cual da lugar a un sinnúmero de posibilidades aun no exploradas por el solicitante. Asimismo, no se evidencia sustento para un vector con los componentes reclamados. Se sugiere hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 11 no es claro ni tiene sustento, al hacer referencia a una “*secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica una secuencia de aminoácidos heteróloga*”, sin proveer de manera inequívoca lo que se esta reclamando. Se sugiere definir estructuralmente la materia reclamada y hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 12 no es claro ni está sustentado, debido al uso de términos como “*derivado*”, “*variante*” y “*fragmento*” sin establecer criterios estructurales y funcionales que permitan interpretar los límites de la reivindicación. Se sugiere definir estructuralmente la materia reclamada y hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 13 no es claro ni está sustentado, ya que incluye tres posibilidades de unión (“*al extremo N*”, “*al extremo C*” o “*insertada entre residuos*”) sin una relación funcional, lo cual genera ambigüedad en la interpretación técnica. Se sugiere definir estructuralmente la materia reclamada y hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 14 no es claro ni tiene sustento, pues se refiere a posiciones específicas “*aguas abajo de un aminoácido*” sin indicar con precisión qué estructura tiene el polipéptido modificado, ni cómo se afecta su actividad FIX, lo que genera incertidumbre en cuanto al alcance. Asimismo, no se evidencia en el capítulo descriptivo la inserción de dicho aminoácido heterólogo. Se sugiere hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 16 no es claro ni tiene sustento, al utilizar rangos amplios (“*de 20 moléculas/pm² a 1000 moléculas/pm²*”), lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aun no exploradas por el solicitante, asimismo, no es claro cómo se determina o cuantifica esa densidad en la cubierta lipídica. Se sugiere hacer las modificaciones o aclaraciones pertinentes según lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de las reivindicaciones 17 y 18 no es claro ni tiene sustento porque menciona “*vector lentiviral comprende al menos 225 moléculas/pm² del polipéptido CD47*”, “*al menos 400 moléculas/pm² del polipéptido CD47*”, lo cual no permite definir con claridad la densidad superficial de CD47 en la capa lipídica. Se sugiere hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de las reivindicaciones 16 a 18 no es claro ni tiene sustento porque menciona “*pm²*” debiendo ser “*μm²*”. Se sugiere cambiar por “*μm²*” de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

El objeto de las reivindicaciones 19 a 21 no es conciso porque dichas reivindicaciones deberían ser dependientes de la reivindicación, dado que reclaman la célula que esta modificada con el vector de la reivindicación 1. Se sugiere revisar la dependencia de estas reivindicaciones.

El objeto de las reivindicaciones 19 y 20 no es claro ni tiene sustento porque no es posible determinar de forma inequívoca la secuencia que comprende el vector lentiviral, debido a la falta de una caracterización estructural completa de sus elementos funcionales. Adicionalmente, la referencia a *“un promotor específico de tejido”* o a que dicho promotor *“dirige la expresión del polipéptido con actividad de factor IX (FIX) en una célula hepática”* no caracteriza el promotor de manera concreta, generando un número indefinido de posibilidades que no han sido descritas ni respaldadas experimentalmente por el solicitante. Además, no es claro ni tiene sustento cuando se menciona *“la célula es una célula de mamífero; la célula es una célula CHO, una célula HEK293, una célula BHK21, una célula PER.C6®, una célula NS0, y una célula CAP; o la célula es una célula humana; en donde la célula se modifica para sobreexpresar el polipéptido CD47”*, porque no se evidencia como se modifica la célula. Se sugiere, por tanto, definir con claridad los componentes del vector y la célula reclamada, conforme a lo divulgado en la descripción.

El objeto de la reivindicación 21 no es conciso, debido a la enumeración extensa de múltiples valores posibles de sobreexpresión de CD47, que pueden ser innecesarios y excesivos para definir el objeto técnico, dificultando su interpretación e identificación. Se sugiere hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 22 no es claro ni tiene sustento porque menciona *“condiciones adecuadas”*, lo cual es ambiguo y no define las condiciones técnicas ni las etapas. Se sugiere hacer una razonable generalización a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Toda vez que, no se proporciona información técnica suficiente que permita a una persona capacitada en la materia reproducir la invención en toda su amplitud sin incurrir en una carga experimental excesiva. En particular, la descripción alude a una *“alta concentración”* de polipéptido CD47 en la cubierta lipídica, pero no define de manera clara qué se entiende por *“alta”*, ni establece un umbral técnico o criterio de medición que permita interpretarlo de forma objetiva. Aunque se mencionan densidades entre 20 y 1000 moléculas/ μm^2 , no se justifica por qué estos valores representarían una concentración alta ni cómo se determina experimentalmente dicha densidad en partículas lentivirales. Adicionalmente, no se describe adecuadamente el desarrollo de partículas lentivirales que incorporen o excluyan elementos como polipéptido MHC-I, propéptidos, péptidos señal o combinaciones específicas de elementos regulatorios, pese a ser aspectos reivindicados. Tampoco se aporta un sustento técnico suficiente sobre el uso de diferentes promotores específicos de tejido, ni se demuestra experimentalmente que tales promotores efectivamente dirigen la expresión del transgén en células hepáticas de manera selectiva. Por último, los ejemplos descritos no cubren ni respaldan todas las variantes estructurales

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

y funcionales reclamadas, por lo que la invención no está adecuadamente soportada en la descripción

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de diciembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	Sosale N, et al. <i>Molecular Therapy — Methods & Clinical Development</i>	“Marker of Self” CD47 on lentiviral vectors decreases macrophagemediated clearance and increases delivery to SIRPA-expressing lung carcinoma tumors”	07 de diciembre de 2016
D3	WO 2016/004113	“Optimized factor ix gene”	07 de enero de 2016

D2¹ divulga vectores lentivirales, en donde los vectores lentivirales se empaquetan en células HEK293T que sobreexpresan CD47 (Resumen, Pág. 10, Fig. 1).

D3² divulga secuencias optimizadas del factor IX y vectores lentivirales que comprenden dichas secuencias FIX-R338L para tratar la hemofilia (Resumen, Fig. 7).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0008877 del 31 de enero de 2024) refiere a: “Una partícula de vector lentiviral que comprende: una secuencia de nucleótidos que comprende (i) un promotor específico de tejido, y (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D2
Una partícula de vector lentiviral que comprende:	Vector lentiviral que comprende:	vector lentiviral que comprende: (Páginas 2 a 10)

¹Sosale N, et al. (2016). Marker of Self” CD47 on lentiviral vectors decreases macrophage-mediated clearance and increases delivery to SIRPA-expressing lung carcinoma tumors. *Molecular Therapy — Methods & Clinical Development*. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053997/>
²<https://patents.google.com/patent/WO2016004113A1/en?q=WO+2016%2f004113>



Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

	(Reivs. 1 a 39, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	
una secuencia de nucleótidos que comprende	una secuencia de nucleótidos que comprende (Reivs. 1 a 39, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	No menciona
(i) un promotor específico de tejido, y	un promotor específico de tejido, y (Párr. [0225])	No menciona
(ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX), en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 1	una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX) (SEQ ID Nos. 1 y 53, las cuales tienen 99,8%, 99,9%, respectivamente, de identidad con la SEQ ID NO:1 de la solicitud) (Reivs. 1 a 39, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	No menciona
y una cubierta lipídica que comprende una alta concentración de polipéptido CD47	No menciona	cubierta lipídica que comprende una alta concentración de polipéptido CD47 (Páginas 2 a 10)

D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga vectores lentivirales que comprenden secuencias optimizadas del factor IX (FIX), incluyendo variantes como FIX-R338L (Padua), enseñando las secuencias optimizadas del factor IX; SEQ ID Nos. 1 y 53, las cuales tienen 99,8%, 99,9%, respectivamente, de identidad con la SEQ ID NO:1 de la solicitud (Ver matriz de porcentajes 1) para su expresión en células hepáticas, con el fin de tratar la hemofilia B (Reivs. 1 a 39, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9). Además, D3 enseña el uso de promotores específicos de tejido hepático y otros elementos reguladores para optimizar la expresión génica en el hígado (Párr. [0225]).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2016_004113_1	100.00	99.76	99.86
2: WO_2020_118069_1	99.76	100.00	99.92
3: WO_2016_004113_53	99.86	99.92	100.00

Matriz de porcentajes 1: Entre la SEQ ID NO:1 de la solicitud y las SEQ ID Nos:1 y 53 del documento D3.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector lentiviral divulgado en D3 radica en que la invención reivindica que la partícula de vector lentiviral comprende una alta concentración de CD47 en su cubierta lipídica y diferencias mínimas en la SEQ ID NO:1.

No hay evidencia de que incluir una secuencia diferente de nucleótidos que codifica FIX optimizada y una capa lipídica que contiene CD47 proporcione un efecto técnico inesperado, ya que el tratamiento de la hemofilia con vectores lentivirales ya estaba previsto en D3. Además, el uso de FIX como agente terapéutico con secuencias optimizadas ya estaba enseñado en D3. Asimismo, no se evidencia en el capítulo descriptivo efecto técnico atribuido específicamente a la SEQ ID NO: 1, incluyendo cualquier promotor específico de tejido ni es posible atribuir algún efecto técnico o extrapolar al alcance de la reivindicación relacionando “una alta concentración de polipéptido CD47”.



Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector lentiviral conocido en D3 con el fin de proporcionar otro vector lentiviral alternativo?

Sin embargo, el incluir vectores lentivirales modificados para expresar CD47 en su superficie, ya está divulgado en D2 que se refiere a vectores lentivirales modificados para expresar CD47 en su superficie evitan la depuración por macrófagos y mejoran la biodistribución, demostrando que CD47 puede incorporarse funcionalmente en partículas virales sin comprometer su capacidad de transducción. Asimismo, la persona normalmente versada en la materia reconoce que la eliminación de MHC-I en células productoras de vectores virales constituye una estrategia técnica bien establecida para generar vectores lentivirales carentes de moléculas alogénicas, lo cual reduce su inmunogenicidad y favorece su uso en aplicaciones de terapia génica *in vivo* al mejorar su compatibilidad con el sistema inmune del receptor³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la sobreexpresión de CD47 del D2 en el vector lentiviral de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 describe de manera detallada que el genoma lentiviral y el ADN proviral comprenden los genes gag, pol y env, flanqueados por secuencias LTR que controlan la transcripción y replicación viral. El gen gag codifica proteínas estructurales internas, pol codifica enzimas esenciales como transcriptasa inversa, proteasa e integrasa, y env codifica glicoproteínas de la envoltura viral. Asimismo, señala la presencia de genes adicionales característicos de los lentivirus como vif, vpr, tat, rev, vpu, nef y vpx (Párrs. [0212]-[0221]). Además, enseña el uso de promotores específicos de tejido, destacando aquellos que inducen la expresión en células hepáticas, como los promotores mTTR, F9, hAAT y los de albúmina humana o de ratón (Párr. [0225]). En una modalidad adicional, se menciona que la célula eucariota utilizada es una célula animal, específicamente células de mamífero como HEK293, PER.C6®, CHO, BH, Cos o HeLa, y que la secuencia puede codificar una señal de secreción para permitir la liberación de la proteína FIX, la cual es eliminada durante la traducción para obtener la proteína madura; alternativamente, si no se incluye dicha señal, la proteína puede recuperarse mediante lisis celular (Párr. [0244]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector lentiviral de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

El examen realizado a la reivindicación 1 es igualmente aplicable a las reivindicaciones 19, 20 y 21, ya que todas ellas comparten las mismas características técnicas esenciales. En particular, cada una de estas reivindicaciones se refiere también a un vector lentiviral que comprende una secuencia de nucleótidos que comprende (i) un promotor específico de tejido, y (ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX), en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 1, en una célula.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 22 (NC2021/0008877 del 31 de enero de 2024) refiere a: *“Un método para producir una partícula de vector lentiviral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende cultivar, en*

³ Milani, M, *et al.* (2017). Genome editing for scalable production of alloantigen-free lentiviral vectors for *in vivo* gene therapy. *EMBO Molecular Medicine*. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835507/>

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

condiciones adecuadas, la célula de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D2
Un método para producir una partícula de vector lentiviral que comprende	Un método para producir una partícula de vector lentiviral que comprende (Reivs. 1 a 51, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	Método para producir una partícula de vector lentiviral que comprende (Páginas 6 a 10)
cultivar en condiciones adecuadas la célula que comprende	cultivar en condiciones adecuadas la célula que comprende (Párrs. [0020-0023])	cultivar en condiciones adecuadas la célula que comprende (Páginas 6 a 10)
una partícula de vector lentiviral	una partícula de vector lentiviral (Reivs. 1 a 51, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	un vector lentiviral (Páginas 6 a 10)
una secuencia de nucleótidos que comprende	una secuencia de nucleótidos que comprende (Reivs. 1 a 51, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	No menciona
(i) un promotor específico de tejido, y	un promotor específico de tejido, y (Párr. [0225])	No menciona
(ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX), en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 1	una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX) (SEQ ID Nos. 1 y 53, las cuales tienen 99,8%, 99,9%, respectivamente, de identidad con la SEQ ID NO:1 de la solicitud) (Reivs. 1 a 51, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9)	No menciona
y una cubierta lipídica que comprende una alta concentración de polipéptido CD47	No menciona	cubierta lipídica que comprende una alta concentración de polipéptido CD47 (Páginas 2 a 10)

D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 22, ya que divulga un método para producir una partícula de vector lentiviral que comprende cultivar en condiciones adecuadas la célula que comprende secuencias optimizadas del factor IX (FIX), incluyendo variantes como FIX-R338L (Padua), enseñando las secuencias optimizadas del factor IX; SEQ ID Nos. 1 y 53, las cuales tienen 99,8%, 99,9%, respectivamente, de identidad con la SEQ ID NO:1 de la solicitud (Ver matriz de porcentajes 1) para su expresión en células hepáticas, con el fin de tratar la hemofilia B (Reivs. 1 a 51, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 5, 7, 8 y 9). Además, D3 enseña el uso de promotores específicos de tejido hepático y otros elementos reguladores para optimizar la expresión génica en el hígado (Párr. [0225]).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2016_004113_1	100.00	99.76	99.86
2: WO_2020_118069_1	99.76	100.00	99.92
3: WO_2016_004113_53	99.86	99.92	100.00

Matriz de porcentajes 1: Entre la SEQ ID NO:1 de la solicitud y las SEQ ID Nos:1 y 53 del documento D3.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el método divulgado en D3 radica en que la invención reivindica que la partícula de vector lentiviral comprende



Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

una alta concentración de CD47 en su cubierta lipídica y diferencias mínimas en la SEQ ID NO:1.

No hay evidencia de que incluir una secuencia diferente de nucleótidos que codifica FIX optimizada y una capa lipídica que contiene CD47 proporcione un efecto técnico inesperado, ya que la producción de células que comprenden vectores lentivirales ya estaba prevista en D3. Además, el uso de FIX como agente terapéutico con secuencias optimizadas ya estaba enseñado en D3. Asimismo, no se evidencia en el capítulo descriptivo efecto técnico atribuido específicamente a la SEQ ID NO: 1, incluyendo cualquier promotor específico de tejido ni es posible atribuir algún efecto técnico o extrapolar al alcance de la reivindicación relacionando “una alta concentración de polipéptido CD47”.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D3 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir vectores lentivirales modificados para expresar CD47 en su superficie, ya está divulgado en D2 que se refiere a vectores lentivirales modificados para expresar CD47 en su superficie evitan la depuración por macrófagos y mejoran la biodistribución, demostrando que CD47 puede incorporarse funcionalmente en partículas virales sin comprometer su capacidad de transducción. Asimismo, la persona normalmente versada en la materia reconoce que la eliminación de MHC-I en células productoras de vectores virales constituye una estrategia técnica bien establecida para generar vectores lentivirales carentes de moléculas alogénicas, lo cual reduce su inmunogenicidad y favorece su uso en aplicaciones de terapia génica *in vivo* al mejorar su compatibilidad con el sistema inmune del receptor⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la sobreexpresión de CD47 del D2 en el método que produce el vector lentiviral de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 22. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Sosale N, <i>et al. Molecular Therapy — Methods & Clinical Development</i>	1 a 22	Nivel inventivo
D3	WO 2016/004113	1 a 22	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a la modificación del título

El solicitante manifiesta que “*Siguiendo las amables indicaciones del Examinador, se ha modificado el título de la solicitud para señalar: “VECTOR LENTIVIRAL QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS QUE CODIFICA UN POLIPÉPTIDO CON ACTIVIDAD DEL FACTOR IX (FIX)” En consecuencia, el nuevo*

⁴ Milani, M, *et al.* (2017). Genome editing for scalable production of alloantigen-free lentiviral vectors for *in vivo* gene therapy. *EMBO Molecular Medicine*. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835507/>



Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

título refleja con mayor claridad el objeto reivindicado, cumpliendo con los requisitos del Artículo 27 de la Decisión 486”.

Si bien la Oficina había sugerido al solicitante considerar una modificación del título a efectos de reflejar de forma más precisa el objeto reivindicado, y este manifiesta haber seguido dicha recomendación, se observa que el nuevo título propuesto: “VECTOR LENTIVIRAL QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS QUE CODIFICA UN POLIPÉPTIDO CON ACTIVIDAD DEL FACTOR IX (FIX)”, no recoge de manera completa los elementos esenciales que conforman el objeto técnico actualmente reivindicado. En particular, no se reflejan aspectos técnicos adicionales que son centrales en las reivindicaciones, tales como secuencias específicas optimizadas del FIX (por ejemplo, FIX-R338L), o elementos estructurales del vector.

Cabe señalar que, conforme a lo establecido en la normativa aplicable, el título de una solicitud de patente puede ser modificado en cualquier momento del trámite administrativo, con el fin de ajustarlo al contenido técnico efectivamente reivindicado. Dadas las modificaciones realizadas a lo largo del procedimiento y la evolución del objeto técnico reclamado, la Oficina sugiere al solicitante revisar nuevamente el título propuesto, a fin de asegurar que este refleje adecuadamente el alcance técnico de las reivindicaciones presentadas.

Respecto a las modificaciones de las reivindicaciones

El solicitante menciona que *“De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes: - No se incluye las anteriores reivindicaciones 1 a 12, 15 a 17 y 21 a 25. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas. (...)”*

En vista de lo anterior, estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado”.

Si bien la Oficina consideró inicialmente como un posible error involuntario o tipográfico la inclusión de la expresión “moléculas/pm²” en una de las reivindicaciones presentadas, se hace necesario precisar que dicha expresión, de no ser corregida, podría interpretarse como una modificación que implica una ampliación indebida del objeto originalmente divulgado, en contravención del artículo 34 de la Decisión 486.

En efecto, el término técnico correctamente sustentado en la descripción es “moléculas/μm²” (micrómetros cuadrados), unidad que guarda relación directa con la densidad superficial de moléculas en contextos biológicos o biofísicos. En contraste, “pm²” (picómetros cuadrados) representa una escala un millón de veces menor, lo cual altera significativamente el concepto técnico y las implicaciones funcionales del objeto reivindicado.

Por tanto, se solicita al solicitante realizar la corrección correspondiente, a fin de evitar ambigüedades o interpretaciones que puedan derivar en una extensión del objeto técnico más allá de lo inicialmente divulgado. Esta precisión es necesaria para garantizar el cumplimiento del principio de suficiencia y del marco establecido en el artículo 34 de la Decisión 486.

Respecto al pago de nuevo examen

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

El solicitante relaciona que *“Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones y en virtud de lo señalado en el literal d), numeral 1.2.2.5.1., del Título X de la Circular Única, se presenta junto con el presente escrito, copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.*

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago y continuar el trámite de la solicitud”.

En atención a lo manifestado por el solicitante, quien señala que, conforme a lo establecido en el literal d), numeral 1.2.2.5.1 del Título X de la Circular Única, ha presentado un nuevo pliego reivindicatorio con modificaciones sustanciales y, en consecuencia, ha adjuntado el comprobante de pago correspondiente al nuevo examen de patentabilidad, la Oficina procederá a realizar un nuevo examen de patentabilidad sobre la base de las reivindicaciones actualmente presentadas.

Respecto a excepciones de patentabilidad

El solicitante menciona que *“En este sentido, se desea llamar la atención del Examinador frente a las modificaciones introducidas, de forma que en esta oportunidad no se incluye las anteriores reivindicaciones 1 a 12, 15 y 21 a 25. De otro lado, las reivindicaciones modificadas se dirigen a una partícula de vector lentiviral caracterizada por sus estructuras, una célula que comprende una secuencia de nucleótidos comprendida en la partícula de vector lentiviral y un método para producir la partícula de vector lentiviral reivindicada. El objeto de las reivindicaciones presentadas actualmente es patentable de acuerdo con la legislación aplicable. Por lo tanto, la objeción formulada en este sentido se ve superada”.*

La Oficina ha verificado que el solicitante ha introducido modificaciones sustanciales al pliego reivindicatorio, mediante las cuales se excluyen las anteriores reivindicaciones 1 a 12, 15 y 21 a 25. Las nuevas reivindicaciones se centran en una partícula de vector lentiviral caracterizada por sus estructuras, una célula que comprende una secuencia de nucleótidos contenida en dicha partícula, y un método para producir la partícula de vector lentiviral. Por lo tanto, se supera la objeción con base en excepciones de patentabilidad.

Respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que *“Señala el Examinador que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque reclama diferentes reivindicaciones independientes para la categoría de producto y contiene múltiples reivindicaciones independientes que no contienen las características técnicas esenciales de la invención. (...) Ahora bien, el capítulo reivindicatorio modificado incluye solo dos reivindicaciones independientes para productos. La reivindicación independiente 1 está dirigida a una partícula de vector lentiviral. La reivindicación independiente 19 se dirige a una célula “que comprende una secuencia de nucleótidos que comprende (i) un promotor específico de tejido, y (ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad de factor IX (FIX), en donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 1”. Por consiguiente, se considera que el capítulo reivindicatorio, según se presenta, tiene un número aceptable de reivindicaciones independientes, permitiendo que sea conciso, cumpliendo así con los requisitos del Artículo 28 de la Decisión 486”.*

La Oficina advierte que, si bien el solicitante ha presentado un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se reduce el número de reivindicaciones independientes a dos, persisten inconsistencias que deben ser aclaradas. En primer lugar, se observa un error en el argumento del solicitante al señalar que la evaluación de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones se encuentra regulada por el Artículo 28 de la Decisión 486,

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

cuando en realidad dichos requisitos están establecidos en el Artículo 30 de la misma norma.

Ahora bien, en cuanto al contenido del nuevo pliego, se ha verificado que las reivindicaciones independientes 1 y 19 se dirigen, respectivamente, a una partícula de vector lentiviral y a una célula que comprende una secuencia de nucleótidos que incluye un promotor específico de tejido y una secuencia codificante del polipéptido FIX (SEQ ID NO: 1). En principio, se considera que el número de reivindicaciones independientes es aceptable, lo cual contribuye a que el pliego reivindicatorio sea más conciso, cumpliendo con lo previsto en el Artículo 30 de la Decisión 486.

No obstante, persisten objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el sustento técnico de algunas reivindicaciones, aspectos que fueron expuestos en el numeral 4.2 del presente oficio. En particular, se advierte que la reivindicación 19, aunque formulada como independiente, guarda una relación directa con la partícula de vector lentiviral reivindicada en la reivindicación 1, en la medida en que la célula comprende una secuencia de nucleótidos contenida en dicha partícula. Por tanto, la estructura lógica y técnica del pliego exige que la reivindicación 19 sea formulada como dependiente de la reivindicación 1, incluyendo en su redacción las características técnicas esenciales del vector, con el fin de evitar duplicidades, ambigüedades y asegurar la unidad del objeto reivindicado. En consecuencia, se solicita al solicitante ajustar la redacción y la estructura del pliego conforme a lo expuesto en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Respecto a la descripción

El solicitante menciona que *“Con respecto a la objeción según la cual la Descripción no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que un experto en la materia pueda reproducirla, el Solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo. (...) De la misma forma, el Examinador debe considerar que la Descripción está dirigida a un experto en la materia, quien, con base en su conocimiento promedio y la información proporcionada por la Descripción, debería poder reproducir la invención. Asimismo, la Descripción contiene una gran cantidad de ejemplos experimentales que brindan suficiente soporte para la materia reivindicada. Por lo tanto, la Descripción cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486”*.

La Oficina no comparte el argumento del solicitante respecto al cumplimiento del requisito de suficiencia en la descripción. Si bien se reconoce el derecho a reclamar protección sobre el concepto inventivo desarrollado, este está condicionado a que la invención esté descrita de manera clara y completa, de forma que una persona capacitada en la materia pueda reproducirla sin realizar esfuerzos indebidos. En el presente caso, no se proporciona información técnica suficiente sobre elementos clave como el promotor específico de tejido, el criterio para definir y cuantificar una “alta concentración” de CD47 en la cubierta lipídica, ni se detalla adecuadamente la funcionalidad conjunta de los elementos reivindicados. Además, los ejemplos experimentales presentados no permiten extrapolar con certeza el efecto técnico a todo el alcance de las reivindicaciones, lo cual genera una carga experimental excesiva para el experto. En consecuencia, se mantiene la objeción por insuficiencia en la descripción, de acuerdo con lo expuesto en el numeral 4.3 del presente oficio.

Respecto a la unidad de invención

El solicitante argumenta que *“El Examinador objetó la unidad de invención de la presente solicitud, indicando que existen dos grupos inventivos que no comparten un concepto común inventivo que cumpla los requisitos de patentabilidad. En respuesta a esta*

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

objeción, se desea indicar que, en vista de las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, el objeto se encuentra dirigido al primer grupo inventivo identificado por el Examinador. En consecuencia, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486”.

En relación con la objeción de falta de unidad de invención, y considerando las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, la Oficina reconoce que la materia actualmente reclamada comparte características técnicas en común, centradas en un vector lentiviral que comprende: (i) un promotor específico de tejido, y (ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido con actividad del factor IX (FIX), en donde dicha secuencia corresponde a la SEQ ID NO: 1, y el promotor dirige la expresión del polipéptido en células hepáticas; así como una cubierta lipídica que comprende una alta concentración de polipéptido CD47. Estos elementos permiten identificar un concepto técnico común que vincula las reivindicaciones bajo un mismo eje inventivo, lo cual permite considerar que, en su estado actual, la solicitud cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

Respecto al nivel inventivo

El solicitante menciona que “En cuanto a los documentos citados por el Examinador, se desea citar a continuación lo indicado en el Artículo 17 de la Decisión 486: (...) Documentos D1 y D3 El Examinador consideró que las anteriores reivindicaciones 13 y 14 carecen de nivel inventivo sobre la combinación de los documentos D1 y D3. A este respecto y con el fin de diferenciar más claramente la presente solicitud frente al estado de la técnica, la nueva reivindicación 1, que corresponde a la anterior reivindicación 13 ha sido modificada para estar dirigida a una partícula de vector lentiviral (...) En el Ejemplo 4 de la presente solicitud, las partículas de vector lentiviral reivindicadas (por ejemplo, CD47alta LV-coFIX-1-R338L) se administraron en dosis bajas de 1,5E9 y 3E9 TU/kg a primates no humanos. Los resultados muestran que el rango de dosis de CD47alta LV-coFIX-1-R338L necesario para alcanzar el 10-100% del nivel de FIX circulante normal en primates no humanos está entre 3,5-6E9 TU/kg. El LV-coFIX-1-R338L se localizó principalmente en el hígado y el bazo, y tenía un número de copias del vector (VCN) en el hígado y el bazo superior a 100 veces, superior al de otros órganos. Los datos sugieren que CD47alta LV-coFIX-1-R338L indujo una reducción de la respuesta inmune aloespecífica, con una mayor resistencia a la fagocitosis y una mejor transferencia de genes de hepatocitos (Ver Ejemplo 4, Descripción, páginas 148-149) (...)”.

Respecto a los argumentos presentados por el solicitante en relación con el documento D1, la Oficina aclara que dicho documento no ha sido considerado en el presente análisis de patentabilidad, por lo que los argumentos dirigidos a refutar su relevancia no son procedentes. El análisis de nivel inventivo se fundamenta en la pareja documental conformada por D3, como el documento más cercano al estado de la técnica, y D2, como el documento que proporciona la motivación técnica complementaria.

Técnicamente, D3 divulga vectores lentivirales que codifican variantes optimizadas del factor IX (como FIX-R338L), destinados a la expresión en células hepáticas. Por su parte, D2 enseña el uso de CD47 en altas densidades como estrategia conocida para modular la respuesta inmune y extender la vida media de partículas en circulación, incluyendo su incorporación en superficies tipo lipídico. Aunque el solicitante menciona efectos técnicos derivados de los ejemplos experimentales, la persona normalmente versada en la materia, con base en el contenido de D2 y su conocimiento general, entendería que la inclusión de una alta densidad de CD47 es una medida ya explorada para inducir evasión inmune.

Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

Asimismo, es parte del conocimiento general de la persona experta en la técnica que el uso de células deficientes en MHC-I contribuye a reducir la inmunogenicidad en la producción de vectores, por lo que tampoco este aspecto introduce una contribución inventiva. Adicionalmente, no es posible atribuir un efecto técnico específico ni extrapolar ventajas técnicas a la mera mención de “una alta concentración de CD47”, en ausencia de una definición operativa, cuantificación reproducible o evidencia que demuestre una mejora concreta respecto al estado de la técnica.

En consecuencia, la materia actualmente reivindicada carece de nivel inventivo, conforme al Artículo 18 de la Decisión 486, ya que la combinación de D3 con D2 conduce de manera evidente al objeto reclamado sin requerir actividad inventiva por parte de la persona experta en la materia.

Respecto a la presentación de una solicitud divisional

El solicitante manifiesta que *“En virtud de lo establecido en el Artículo 36 de la Decisión 486, es decir, la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, y considerando la objeción por falta de unidad de invención formulada por el Examinador, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 111 reivindicaciones. Se solicita atentamente dar trámite a dicha solicitud divisional”*

En relación con lo manifestado por el solicitante respecto a la presentación de una solicitud divisional, la Oficina confirma que el análisis y trámite de la solicitud divisional se realizará de forma independiente respecto de la solicitud parental, incluyendo la evaluación de todos los requisitos de la solicitud divisional.

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° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008877		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/064711		5/12/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/12/2018				x					
Solicitante									
Bioverativ Therapeutics Inc.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 22					
Palabras clave utilizadas				lentiviral vector, viral vector, factor IX, FIX, FIX-R338L, tissue-specific promoter, liver-specific promoter, CD47, lipid envelope, lipid membrane, SEQ ID NO: 1					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/86, C12N 9/64, A61K 48/00				
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	NC2018/0002196 WO2017024060	09/02/2017	-	-			A		
ISA/EPO/STN / THE LENS	WO 2016/004113	07/01/2016	1 a 22	Reivs. 1 a 51, Fig.7, Párrs. [0211-0222], Ejs. 1 a 9			Y		
ISA/EPO/STN	Cantore A, <i>et al.</i>	04/03/2015	-	-			A		
ISA/EPO	Sosale N, <i>et al.</i>	07/12/2016	1 a 22	Páginas 1 a 10			Y		
	Cantore A, <i>et al.</i>	08/12/2017	-	-			T		
Google patents	US9050269	09/06/2015	-	-			A		
Orbit	WO2014064277	01/05/2014	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Sosale N, <i>et al.</i> (2016). Marker of Self" CD47 on lentiviral vectors decreases macrophage-mediated clearance and increases delivery to SIRPA-expressing lung carcinoma tumors. <i>Molecular Therapy — Methods & Clinical Development</i> . Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053997/ https://patents.google.com/patent/WO2016004113A1/en?q=WO+2016%2f004113							
		Cantore A, <i>et al.</i> (2017). Liver-Directed Gene Therapy for Hemophilia B with Immune Stealth Lentiviral Vectors. <i>Blood blood</i> . Volumen 130 Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119811217							
		Cantore A, <i>et al.</i> (2015). Liver-Directed Lentiviral Gene Therapy in a Dog Model of Hemophilia B. <i>Sci Transl Med</i> . Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739762/							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
"A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					"T" Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o				



Oficio N° 10929 de 14 de julio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008877

“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.	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: (11/07/2025)	

