

Presenta Llamado de Atención

Buenos Aires, 18 de mayo de 2023.-

Ref: Solicitud AR121859A1 (Expte. P20210101008).

**Señora Presidenta del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Dra. Mónica Gay
Señor Comisario Administración Nacional de Patentes
Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual
Dr. Eduardo Arias.**

S / D

FRANCAVILA, AMILCAR ALEJANDRO, DNI 17.726.643, en mi caracter de Presidente de la Fundación Grupo Efecto Positivo, Nro. de Personería Jurídica 0000627 inscrita en la Inspección General de Justicia con domicilio en calle Alberti 293 5to A de Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con el patrocinio letrado de la **Dra. MARÍA LORENA DI GIANO**, abogada, inscrita al T° 060 F° 508 de la CFAMDP, matrícula de Agente INPI PI 2249; vengo por este medio a presentar Llamado de Atención en la solicitud de patente AR121859A1 Expte. P20210101008, "**VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS**" fue presentada por BIONTECH SE en Argentina el 16-04-2021, con fecha de publicación **20-07-2022** y demanda prioridad entre varias solicitudes de patente siendo la solicitud PCT/EP2020/061239 la que posee la fecha de presentación más temprana (22/04/2020).

1.- Objeto del Llamado de Atención:

Venimos por este medio a solicitar a la **Administración Nacional de Patentes que rechace la solicitud de referencia** atento que como se demostrará más adelante, la materia reivindicada no cumple con los requisitos de patentabilidad, novedad, actividad inventiva como asimismo carece de suficiente claridad y precisión descriptiva y por lo tanto no cumple con las prescripciones de la

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
T° IX F° 89 C. A. M. D. P.
T° 060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

Invención y Modelos de Utilidad Nro. 24.481 y su decreto reglamentario 260/96 conforme arts.4; 12 inc.b punto 3 y art. 20 y razones de hecho de derecho que a continuación se describen.

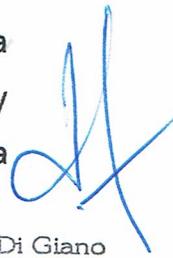
2.- Legitimación-Personería-Oportunidad:

Conforme con el art. 28, último párrafo de la ley 24481 y modif. (T.O Dec. 60/96) “cualquier persona” puede formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de patente publicada. Estas observaciones deberán consistir en la falta o insuficiencia de los requisitos legales para su concesión (en la falta de novedad, falta de aplicación industrial, falta de actividad inventiva o ilicitud del objeto de la solicitud).

La Ley de Patentes de Invención otorga legitimación a personas jurídicas para actuar en defensa de derechos e intereses colectivos y difusos, como es el caso de la organización oponente.

La legitimación para presentar el presente llamado de atención surge del estatuto de la organización presentante (que se acompaña con la presente) y se agrega además que la Fundación Grupo Efecto Positivo tiene amplia experiencia en el área del acceso a medicamentos en la región Latinoamericana y principalmente trabaja en promover y garantizar que las personas que viven con vih/sida accedan a tratamientos asequibles y de calidad.

Fundación Grupo Efecto Positivo (Fundación GEP), es una organización civil sin fines de lucro, con Nro. de Personería Jurídica 0000627 inscrita en la Inspección General de Justicia, del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina. Los objetivos de la fundación son: 1. Contribuir a reducir el riesgo de transmisión del vih y otras enfermedades de transmisión genital desde una perspectiva de salud integral, respetando el enfoque de género y en el marco de los Derechos Humanos; 2. Incidir en el ámbito político para mejorar la calidad de vida de las personas con vih; 3. Promover el debido ejercicio de los Derechos Humanos de las personas con vih y otras personas afectadas; 4. Promover la inclusión social de las personas más vulnerables al vih y al sida; 5. Reducir el estigma y la discriminación asociados con el vih-sida; 6. Promover el acceso a la información, a los insumos de prevención y tratamiento del vih, y sus coinfecciones; y 7. Contribuir a mejorar la adherencia a los tratamientos del vih y co-infecciones, infecciones concomitantes, y otras infecciones de transmisión genital. 8. Promover y garantizar el acceso a medicamentos y tratamientos asequibles y de calidad. www.fgep.org



dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Fº 050 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

3.- Fundamentos químicos del Llamado de Atención:

La presente divulgación se relaciona con el campo del RNA¹ para prevenir o tratar infecciones por coronavirus. En particular se refiere a composiciones y métodos para la inoculación contra la infección por coronavirus y la inducción de respuestas inmunitarias eficaces específicas al antígeno del coronavirus, como respuestas de anticuerpos y/o células T.

A) Consideraciones iniciales:

La presente solicitud se refiere a la vacuna de COVID-19 actualmente comercializada por Pfizer/BioNtech (*Comirnaty*/BNT162b2), autorizada por primera vez por la ANMAT bajo la modalidad de registro de emergencia el 22 de diciembre del 2020.

La vacuna está basada en la plataforma de RNA mensajero (mRNA) encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP) ("mRNA-LNP"). Dicha plataforma ha sido estudiada durante décadas, y se han divulgado distintas estrategias para optimizar tanto el constructo de mRNA, como el transporte de este desde el sitio de inyección al citoplasma de las células para comenzar la traducción.

El diseño del mRNA terapéutico sigue el mismo modelo del mRNA eucariótico, incluyendo una estructura 5'CAP, regiones no traducidas 5' y 3' (UTR, de las siglas en inglés *Untranslated regions*), un marco abierto de lectura (ORF, de las siglas en inglés *Open reading frame*) y una cola poli-A (revisado en **D14**). Estas regiones cumplen distintas funciones que regulan la estabilidad y traducción del mRNA, por lo que han sido sujeto de estudio y distintas optimizaciones han sido divulgadas con el fin de aumentar la estabilidad, eficiencia de traducción y reducir la inmunogenicidad del mRNA, tal como lo describen los artículos de revisión Sahin y col. 2014 (**D14**), Jackson y col. 2020 (**D3**). El aumento del contenido de Guanina y citosina (GC) en el mRNA en combinación con la optimización de codones (es decir, seleccionar aquellos codones "frecuentes" en la región codificante) también conduce a una mayor estabilidad y traducción de la molécula². La incorporación de nucleótidos modificados

¹ Textual de la solicitud, de las siglas en inglés ribonucleic acid; en español: ácido ribonucleico, ARN.

² Thess, A. et al. Sequence-engineered mRNA without chemical nucleoside modifications enables an effective protein therapy in large animals. *Mol. Ther.* 23, 1456–1464 (2015)

en el mRNA constituye una estrategia conocida para disminuir la inmunogenicidad de la molécula, mientras que aumenta la eficiencia de traducción. En particular, la plataforma de vacunas de mRNA-LNP con nucleósidos modificados con 1-metil pseudouridina ha sido propuesta como una valiosa plataforma para desarrollar vacunas contra infecciones virales emergentes³.

Además de las características y modificaciones realizadas en la molécula de mRNA, también es necesario un sistema de transporte de la misma in vivo. En este sentido, las LNPs se han convertido en uno de los sistemas más utilizados. Existen numerosos ejemplos donde - exitosamente- se utilizaron LNPs para el transporte de mRNA, tanto en vacunas como en otras terapias (D3). Típicamente, las LNPs se componen de 4 lípidos: 1) un lípido ionizable o catiónico 2) un fosfolípido 3) colesterol y 4) un lípido conjugado a polietilen glicol (PEG)⁴.

La presente solicitud de patente cuenta con **73 reivindicaciones** (Ver anexo I), a continuación, se presenta un resumen de las mismas:

Tabla 1. Resumen de las reivindicaciones.

TIPO DE PROTECCIÓN	RVS.	DETALLES
Composición	1-32, 65	<p>1. Una composición o preparación médica que comprende RNA que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una proteína S del SARS-CoV-2 S, una variante inmunógena de esta, o un fragmento inmunógeno de la proteína S del SARS-CoV-2 S (como la subunidad S1 o el dominio de unión al receptor (RBD)) o la variante inmunógena de esta.</p> <p>Las reivindicaciones dependientes se refieren a composiciones describiendo:</p>

³ Pardi N, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. J. Exp. Med., 215: 1571-1588, 2018. doi:10.1084/jem.20171450.

⁴ Pardi N, et al mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243. Epub 2018 Jan 12.

Dra. M. Lorena Di Gianno
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

		<ul style="list-style-type: none"> ● Detalles de la secuencia antigénica (rvs. 3-10) ● Modificaciones del mRNA (rvs. 11-18) ● Ruta de administración / formulación (rvs. 19-21) ● Formulación en partículas lipídicas (rvs. 22-25) ● Tipo de RNA (mRNA o saRNA) (rvs. 26, 65) ● Otros componentes de la composición farmacéutica (rvs. 27-29) ● Equipo y componentes (rvs. 30-32)
Composición para uso	33-39, 73	<p>La composición o preparación médica de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para uso farmacéutico (rv. 33), que:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● comprende inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus en un sujeto (rv. 34), ● comprende un tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por coronavirus (rv. 35), ● es para su administración a un ser humano (rv. 36), ● donde el coronavirus es un betacoronavirus (rv. 37), ● donde el coronavirus es un sarbecoronavirus (rv. 38), ● donde el coronavirus es SARS-CoV-2 (rv. 39). <p>73. Una composición o preparación médica de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 39 para su uso en un método de cualesquiera de las reivindicaciones 40 a 72.</p>
Método de tratamiento	40-64, 66-72	<p>40. Un método para inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición que comprende RNA que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una proteína S del SARS-CoV-2, una variante inmunógena de esta, o un fragmento inmunógeno de la proteína S del SARS-CoV-2 (como la subunidad S1 o el dominio de unión al receptor (RBD)) o de la variante inmunógena de esta.</p> <p>Las reivindicaciones dependientes se refieren a:</p>

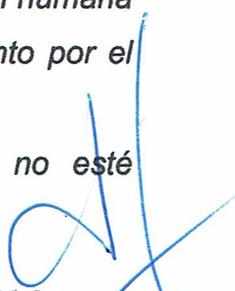
		<ul style="list-style-type: none"> ● Detalles de la secuencia antigénica (rvs. 42-49, idem rvs. 3-10) ● Modificaciones del mRNA (tvs. 50-57, idem rvs. 11-18) ● Ruta de administración / formulación (rvs. 58-60, idem rvs. 19-21) ● Formulación en partículas lipídicas (rvs. 61-64, idem rvs. 22-25) ● es un método de inoculación contra el coronavirus (rv. 66) ● es un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por coronavirus (rv. 67), ● donde el sujeto es un humano (rv. 68), ● donde el coronavirus es un betacoronavirus (rv. 69), ● donde el coronavirus es un sarbecovirus (rv. 70), ● donde el coronavirus es el SARS-CoV-2 (rv. 71). ● caracterizado por que la composición es una composición de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 39 (rv. 72).
--	--	--

Como será demostrado en detalle en los fundamentos para el rechazo de cada reivindicación en particular, las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento reivindicados no cumplen con los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial establecidos en el art. 4 de la Ley 24.481:

“Serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial:

a) A los efectos de esta ley se considerará invención a toda creación humana que permita transformar materia o energía para su aprovechamiento por el hombre.

b) Asimismo, será considerada novedosa toda invención que no esté comprendida en el estado de la técnica.


 Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Fº 050 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

c) *Por estado de la técnica deberá entenderse el conjunto de conocimientos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida, mediante una descripción oral o escrita, por la explotación o por cualquier otro medio de difusión o información, en el país o en el extranjero.*

d) *Habrá actividad inventiva cuando el proceso creativo o sus resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente*

e) *Habrá aplicación industrial cuando el objeto de la invención conduzca a la obtención de un producto industrial, entendiendo al término industria como comprensivo de la agricultura, la industria forestal, la ganadería, la pesca, la minería, las industrias de transformación propiamente dichas y los servicios.”*

Los métodos terapéuticos están expresamente excluidos y no se consideran invenciones de conformidad con el artículo 6 de la Ley 24.281 que expresa “No se considerarán invenciones para los efectos de esta Ley:...e) Los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano”.

De modo importante, las rvs. de la presente solicitud no son claras en cuanto al objeto para el que se solicita la protección y la invención no se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva, lesionando los art. 20 y 22 de la Ley 24.481.

Por lo tanto, con las bases del presente análisis, se sugiere el rechazo de la solicitud (la totalidad de sus rvs.) por lesionar lo establecido en los art. 4, 6, 20 y 22 de la Ley 24.481.

El presente análisis se acompaña de las siguientes **documentos respaldatorios:**

- **D1: Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947.1>.**

Corresponde al genoma completo de SARS-CoV-2 (variante Wuhan) divulgado el 17 de enero de 2020.

- **D2: Hodgson J. The pandemic pipeline. *Nat Biotechnol*, 38 (5): 523-532, 2020 May. doi: 10.1038/d41587-020-00005-z. PMID: 32203293. Fecha de publicación online: 20 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00005-z>.**

Este artículo de divulgación es un compendio de distintos abordajes de las compañías farmacéuticas para acelerar el desarrollo de drogas experimentales y vacunas para la COVID-19. Específicamente, divulga vacunas de RNA para el SARS-CoV-2.

- **D3: Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Vaccines*, 5 (11), 2020. Fecha de publicación online: 4 de febrero de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>.**

El artículo de revisión divulga el estado de la técnica para la prevención de enfermedades infecciosas utilizando vacunas de mRNA, y tópicos pertinentes para las industrias farmacéuticas y biotecnológicas.

- **D4: Simposio COVID-19: “Nucleoside-modified mRNA vaccines against SARS-CoV-2”. Dr. Norbert Pardi. Fecha de publicación: 8 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=wT4VzNUQ9Vs>.**

Este video es una conferencia brindada por el Dr. Norbert Pardi en la Universidad de Pensilvania (Estados Unidos). En dicha sesión, Dr. Pardi divulga características específicas de las vacunas de mRNA en desarrollo para el SARS-CoV-2, codificando para la proteína Spike (o un fragmento).

- **D5: WO2018081318. Prefusion coronavirus spike proteins and their use. Fecha de publicación: 3 de mayo de 2018. Solicitante: The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services; Trustees of Dartmouth College; the Scripps Research Institute.**

La solicitud de patente divulga trímeros de los ectodominios de la proteína Spike recombinante que comprende una o más sustituciones de prolina que estabilizan al trímero de la proteína S en la conformación pre-fusión; moléculas

de ácidos nucleicos que codifican dichas proteínas y su uso en el tratamiento o prevención de una infección por coronavirus.

Also, sequences with mutations in the S cleavage site and fused to a foldon domain are disclosed.

- **D6: Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367 (6483): 1260-1263, 2020 Mar. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2507>. Fecha de publicación online: 19 de febrero de 2020.**

En este artículo original, los autores determinaron la estructura del trímero de la proteína S del 2019-nCoV en la conformación prefusión por Criomicroscopía electrónica. El artículo divulga específicamente la mutación de dos proteínas (estrategia 2P) para la proteína SPike del SARS-CoV-2.

- **D7: WO2018160540. Therapeutic mRNA. Fecha de publicación: 7 de septiembre de 2018. Solicitante: Sanofi.**

La solicitud de patente divulga tratamientos para una infección por VIH o para algunos tipos de cáncer utilizando mRNA. Divulga la misma secuencia de 5'UTR que la presente solicitud.

- **D8: WO2020041655. Therapeutic RNA for solid tumor cancers. Fecha de publicación: 23 de agosto de 2019. Solicitante: Sanofi, BioNtech RNA Pharmaceuticals GMBH.**

La solicitud de patente divulga moléculas de RNA para tratar tumores sólidos. En particular, divulga modificaciones del RNA que son las mismas que las divulgadas en la presente solicitud (como la secuencia 3'UTR).

- **D9: WO2017070626. Respiratory virus vaccines. Fecha de publicación: 27 de abril de 2017. Solicitante: ModernaTX.**

La solicitud de patente divulga vacunas de RNA para virus respiratorios, y en particular para betacoronavirus (especificando a la proteína S o su fragmento como antígeno). Divulga la optimización de codones y modificación de nucleótidos (pseudouridina) de dichas secuencias. Las moléculas de RNA

están formuladas en partículas lipídicas, que comprenden un lípido catiónico, un lípido conjugado a PEG, un esteroil y un lípido no catiónico.

- **D10: WO2007024708. RNA containing modified nucleosides and methods of use thereof. Fecha de publicación: 01 de marzo de 2017. Solicitante: The Trustees of the University of Pennsylvania.**

La solicitud de patente divulga moléculas de RNA, oligo ribonucleótidos y poli ribonucleótidos que comprenden pseudouridina (incluyendo m1Ψ o 1-metilpseudouridina) o un nucleótido modificado, y métodos terapéuticos asociados. En particular divulga una molécula de mRNA con las mismas modificaciones que las reivindicadas en la presente solicitud (modificación de nucleósidos, poli(A), 5'CAP, etc)

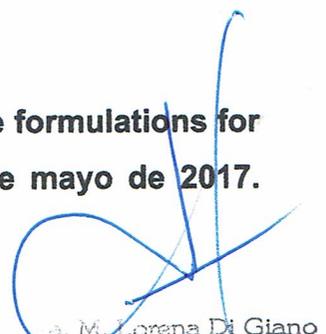
- **D11: Sahin U, Karikó K, Türeci O. mRNA-based therapeutics: developing a new class of drugs. Nature reviews drug discovery, 13: 759-780, 2014. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd4278>.**

Es un artículo de revisión que proporciona la cronología y el estado del arte respecto a las tecnologías relacionadas con mRNA. En particular evidencia que las modificaciones del mRNA forman parte del estado de la técnica y han sido aplicadas previamente (tales como la inclusión de una "caperuza" 5' (cap 5'), una cola de poli(A), UTRs, etc.).

- **D12: WO2016176330. Nucleoside-modified RNA for inducing an adaptive immune response. Fecha de publicación: 03 de noviembre de 2016. Solicitante: The Trustees of the University of Pennsylvania, Acuitas Therapeutics Inc.**

La solicitud de patente divulga composiciones de RNA para inducir una respuesta inmune, formulado en partículas lipídicas que comprenden los lípidos ALC-0315 y ALC-0159.

- **D13: WO2017075531. Novel lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids. Fecha de publicación: 04 de mayo de 2017. Solicitante: Acuitas Therapeutics Inc.**



Dr. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
P. IX Fº 89 C. A. M. D. P.
P. 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

La solicitud de patente divulga composiciones de RNA formulado en partículas lipídicas que comprenden los lípidos ALC-0315 y ALC-0159.

- **D14: WO2019202035. Novel RSV RNA molecules and compositions for vaccination. Fecha de publicación: 24 de octubre de 2019. Solicitante: Curevac AG.**

La solicitud de patente divulga vacunas de RNA para el virus sincitial respiratorio (VSR) formulado en las mismas partículas lipídicas que las de la presente solicitud.

- **D15: European Medicines Agency. Onpattro, autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos el 27/08/2018. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>. Onpattro, reporte de evaluación emitido el 30/10/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf.**

El reporte proporciona la composición del primer agente terapéutico basado en RNA. La formulación es una nanopartícula lipídica compuesta por un lípido catiónico, un lípido conjugado a PEG; un lípido no catiónico y un esteroles.

- **D16: WO2019077053. Preparation and storage of liposomal rna formulations suitable for therapy. Fecha de publicación: 25 de abril de 2019. Solicitante: BIONTECH RNA PHARMACEUTICALS GMBH**

La solicitud de patente divulga métodos para preparar lipoplejos de RNA, y composiciones que las comprenden.

- **D17: Al-amri, S., Abbas, A., Siddiq, L. et al. Immunogenicity of Candidate MERS-CoV DNA Vaccines Based on the Spike Protein. Sci Rep 7, 44875 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep44875>. Fecha de publicación online: 23 de marzo de 2017.**

En el presente trabajo se determina la inmunogenicidad y los efectos protectivos de vacunas basadas en secuencias de DNA de la proteína S del MERS. Se divulgan composiciones vacunales que codifican para la proteína S completa del virus MERS, incluida la secuencia del péptido señalizador.

B) Análisis de las reivindicaciones. Fundamentación para su rechazo.

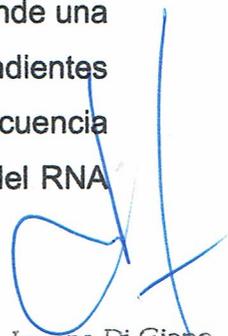
1. Composición (reivindicaciones 1-32; 65)

La reivindicación 1 se refiere a una composición o preparación médica que comprende un RNA que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una proteína S del SARS-CoV-2 S (o una variante, un fragmento). Las siguientes reivindicaciones dependientes se refieren a distintos aspectos de la composición; para poder analizar las mismas, fueron organizadas en los siguientes bloques:

- 1.1. Secuencias y características del RNA (rvs 1-18, 26, 65):** Las rvs. dependientes 2-18 se refieren a distintos aspectos de la molécula de RNA: Secuencia antigénica (rvs. 3-10) y modificaciones del RNA (rvs. 14-18). Las rvs. 26 y 65 se refieren al tipo de RNA: mRNA o saRNA.
- 1.2. Ruta de administración / formulación (rvs 19-21)**
- 1.3. Partículas lipídicas (rvs. 22-25):** Formulación del RNA en partículas lipídicas.
- 1.4. Otros componentes de la composición farmacéutica (rvs. 27-29)**
- 1.5. Reivindicaciones de “equipo” (rvs. 30-32):** La composición es un equipo, donde los componentes están en viales separados y comprende instrucciones de uso.

1.1 Secuencias antigénicas y características del RNA (rvs 1-18, 26, 65)

La reivindicación 1 se refiere a una composición o preparación médica que comprende un RNA que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una proteína S del SARS-CoV-2 S (o una variante, un fragmento). Las rvs. dependientes 2-18 se refieren a distintos aspectos de la molécula de RNA: Detalles de la secuencia antigénica (rvs. 3-10; incluyendo secuencias específicas) y modificaciones del RNA (rvs. 11-18). Las rvs. 26 y 65 se refieren al tipo de RNA: mRNA o saRNA.


Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

Para el análisis de este grupo de reivindicaciones, los argumentos serán organizados en dos grandes grupos, haciendo referencia, y presentando arte previo con respecto a:

- Secuencias antigénicas comprendidas en la composición (1-10, Sección 1.1.1)
- Características de la molécula de RNA comprendida en la composición (11-18, Sección 1.1.2)
- Tipo de RNA: mRNA o saRNA (26, 65, Sección 1.1.3)

En la Tabla 2 se pueden encontrar las secuencias reivindicadas en la presente solicitud (detalle de las mismas en las pág. 141-150 de la Memoria descriptiva).

Tabla 2: Secuencias de aminoácidos y secuencias de RNA correspondientes (CDS, del inglés *corresponding RNA sequences*⁵), divulgadas en la memoria de la presente solicitud.

SEQ ID n.o.	Tipo de secuencia	Contenido (ver págs. 141-150)
1	Aminoácidos	Proteína S (completa, 1-1273 aminoácidos)
2	RNA (nucleótidos)	Proteína S CDS (completa)
3	Aminoácidos	RBD de la proteína S (aminoácido) (V05)
4	RNA (nucleótidos)	RBD de la proteína S (CDS) (V05)
5	Aminoácidos	RBD de la proteína S/ Fibrina (aminoácido) (V05)
6	RNA (nucleótidos)	RBD de la proteína S/ Fibrina (CDS)
7	Aminoácidos	PP de la proteína S (aminoácido) (V08/V09)
8	RNA (nucleótidos)	PP de la proteína S (CDS) (V08)
9	RNA (nucleótidos)	PP de la proteína S (CDS) (V09)
10	Aminoácidos	Foldón (aminoácido)
11	RNA (nucleótidos)	Foldón (CDS)
12	RNA (nucleótidos)	5'UTR

⁵ CDS es una secuencia de nucleótidos que corresponde con la secuencia de aminoácidos de una proteína. Una secuencia típica de CDS comienza con ATG y termina con un codón stop.

SEQ ID n.o.	Tipo de secuencia	Contenido (ver págs. 141-150)
13	RNA (nucleótidos)	3'UTR
14	RNA (nucleótidos)	A30L70 (secuencia poli(A))

1.1.1. Secuencias antigénicas comprendidas en la composición (rvs. 1-10)

1.1.1.1 Falta de novedad (rvs. 1-10)

En este grupo de reivindicaciones el solicitante intenta proteger composiciones que comprenden RNA que codifica para la proteína S del SARS-CoV-2, una variante o un fragmento (por ejemplo la subunidad S1 o el dominio de unión a receptor, RBD).

La solicitud de patente **WO2017070626 (D9)** divulga vacunas de RNA para virus respiratorios, en particular, vacunas para betacoronavirus. Las reivindicaciones 43 y 44 de **D9** se refieren a:

“43. Una vacuna para betacoronavirus (BetaCoV) que comprende al menos un polinucleótido de ácido ribonucleico (RNA) que comprende un marco abierto de lectura que codifica para al menos un polipéptido antigénico BetaCoV o un fragmento inmunogénico del mismo.

44. La vacuna de la rv. 43, donde el polipéptido antigénico es seleccionado de las proteínas S (S, S1 y/o S2), E, N y M”

(traducción libre del inglés, D9)

Al igual que la presente solicitud, en **D9** se explicita que el marco abierto de lectura comprende una optimización de codones (reivindicación 92 de **D9**) y que comprende al menos una modificación química (reivindicaciones 66-72, **D9**). **Por lo tanto, dado que el SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los betacoronavirus, D9 forma parte del arte previo donde se divulgan composiciones (en particular, vacunas) que comprenden RNA que codifica para una proteína S, una variante o fragmento, al igual que las reivindicaciones 1-10 de la presente solicitud.**

Dra. M. Lorena Di Glano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

De modo importante, vacunas de RNA comprendiendo la proteína S de SARS-CoV-2 fueron divulgadas en **D2**, el artículo se refiere a las vacunas en desarrollo contra el SARS-CoV-2 al 20 de marzo del 2020 (Tabla 2, D2). Entre éstas, 4 vacunas corresponden a vacunas de RNA (de las compañías Arcturus, BioNtech, CureVac, Moderna) y en particular cita el comienzo de los estudios de fase 1 para la vacuna mRNA-1273 desarrollada por Moderna. D2 específica que dicha vacuna, **comprende RNA codificante para una secuencia de aminoácidos que corresponde a una versión estabilizada en una conformación “pre-fusión” de la proteína S del virus de SARS-CoV-2**, encapsulado en una nanopartícula lipídica (por ej. Tabla 2, pág. 529).

Por lo tanto, en vista de lo divulgado en **D2** y en **D9**, las rv. 1-10 de la presente solicitud carecen de novedad.

Las rvs. 1-10 no cumplen con el requisito de novedad establecido en el art. 4 de la Ley 28.841.

1.1.1.2 Falta de actividad inventiva, claridad y suficiencia descriptiva (rvs. 1-10)

En este grupo de reivindicaciones el solicitante intenta proteger composiciones que comprenden RNA que codifica para la proteína S del SARS-CoV-2, una variante o un fragmento y otras secuencias específicas. En este apartado, se describen los argumentos que demuestran la falta de actividad inventiva para este bloque de reivindicaciones en base al arte previo.

En principio, las rvs. 1 y 2 se refieren a composiciones que comprenden RNA que codifica para la proteína S del SARS-CoV-2, la subunidad S1 o bien el dominio de unión a receptor (RBD) de la subunidad S1 de dicha proteína. Luego, la rv. 3 se refiere a la optimización de las secuencias codificantes:

(...) qué está optimizada en cuanto a codones y/o cuyo contenido de G/C está aumentado en comparación con la secuencia codificante de tipo salvaje, donde la optimización de codones y/o el aumento del contenido de

G/C preferentemente no cambia la secuencia de la secuencia de aminoácidos codificada.

La optimización de codones y/o contenido en G/C es una estrategia que ha sido ampliamente utilizada en el campo del RNA para mejorar los niveles de expresión proteica, tal como se detalla en D3 (Figura 2, D3). Particularmente, D2 y D9 divulgan dicha estrategia aplicada en composiciones (vacunas) que comprenden RNA codificante para la proteína S de SARS-CoV-2 o de un Betacoronavirus, respectivamente (Tabla 2, pag. 528 de D2; pág. 2 de D9).

Por lo tanto, resulta obvio para una persona versada en la materia, con las enseñanzas de D2, D3 y D9, incluir optimizaciones de codones y/o modificación del contenido en G/C en una composición que comprende RNA codificante para la proteína S del SARS-CoV-2.

Las rvs. 4-6 se refieren a secuencias específicas de RNA comprendidas en la composición (SEQ ID n° 2, 8 y 9) y las respectivas secuencias de aminoácidos para la cual codifican (SEQ ID n° 1, 7).

Con el objetivo de demostrar que todas las composiciones comprendiendo a las secuencias de aminoácidos divulgadas en las rvs. 1-10 de la presente solicitud no presentan altura inventiva, se realizaron alineamientos de secuencia utilizando el algoritmo BLAST⁶ y se tabularon los hallazgos en la Tabla 3. Como se puede observar, la SEQ ID n° 1 de la presente solicitud, presenta un 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos correspondiente a la proteína S del SARS-CoV-2 depositada en la base de datos del NCBI (NCBI secuencia de referencia: GenBank: QHD43416.1). La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 fue publicada el 17 de enero de 2020 por Yong-Zhen Zhang en la Universidad de Fudan, China (D1, Wuhan 1, GenBank: MN908947).

La SEQ ID n° 7 presenta un 99,8% de identidad con la secuencia depositada en la base de datos NCBI (Referencia: MN908947.1), siendo la única diferencia una doble mutación dos residuos de Prolina en las posiciones Lys 986 y Val 987 (Tabla 3). Cabe destacar que dicha modificación en la secuencia de la proteína S, se realiza

⁶ Altschul SF et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997.

con el objetivo de lograr una conformación estable en su forma de pre-fusión y representa una estrategia ampliamente divulgada en el arte previo. En este sentido, es un hecho conocido que, como parte del rol de la proteína S en la fusión de membrana y posterior entrada a la célula, la misma transiciona de una forma metaestable de pre-fusión a una altamente estable post-fusión. **D5** divulga inmunógenos que comprenden proteínas S de coronavirus con la mutación PP para estabilizar la proteína en la forma pre-fusión y así favorecer su inmunogenicidad, en particular la rv. 1 refiere:

“1. Un inmunógeno que comprende: un trímero recombinante ectodominio de proteína S de coronavirus comprendiendo protómeros que comprenden una o dos sustituciones de prolina en o cerca de la union entre el motivo heptad repeat 1 (HR1) y una hélice central que estabiliza el ectodominio en una conformación perfusión”
(Traducción libre del inglés, Rv.1, D5)

Notablemente, la misma estrategia de la doble mutación de prolina fue divulgada para la proteína S del SARS-CoV-2 (**D6**).

“Basado en el primer genoma reportado de 2019-nCoV (4), hemos expresado los residuos del ectodominio 1 a 1208 del la proteína S de 2019-nCoV, añadiendo 2 mutaciones estabilizadoras basadas en prolina en la región C-terminal de fusión S2, mediante la utilización de una estrategia de estabilización previa que demostró ser efectiva para otras proteínas S de otros betacoronavirus (...)” (pág. 1 de **D6**). Traducción libre del inglés.

Por esta razón, la inclusión de 2 (dos) prolinas en la secuencia de la proteína S en una composición, para lograr una conformación estable de la misma, en vista de las enseñanzas de **D5** y **D6**, resulta obvio para una persona versada en la materia. De hecho, **D2**, **D3** y **D4** han divulgado una composición que comprende tanto RNA que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 silvestre como para la variante “PP”

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Fº 050 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

de la misma (conteniendo 2 prolinas en las posiciones 986-987), para actuar como inmunógeno.

Por lo tanto, en vista de lo divulgado en D2-D6, resulta obvio incluir la secuencia de la proteína S de SARS-CoV-2 (en su forma silvestre o “PP”) en una composición o preparación médica para actuar como inmunógeno.

Las reivindicaciones 7-8 se refieren a composiciones o preparaciones médicas, de cualesquiera de las rvs. 1-6 donde la secuencia de aminoácidos comprende un péptido señalizador de secreción (en la rv. 8, se divulga que dicho péptido es fusionado a la sección N-terminal de la proteína S del SARS-CoV-2). La rv. 9 divulga la secuencia del previamente mencionado péptido señalizador de secreción, donde:

(i) el RNA que codifica el péptido señalizador secretor comprende la secuencia de nucleótidos 1 a 48 de la SEQ ID n.º: 2, 8 o 9,

(ii) el péptido señalizador de secreción comprende la secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 16 de la SEQ ID n.º: 1,

En particular, como se puede observar en la Tabla 3, la identidad de la SEQ ID n.º 1 (aminoácidos 1-1273) y la proteína S de SARS-CoV-2 silvestre es igual al 100%, por lo tanto, los aminoácidos 1-16 de la SEQ ID n.º 1 son idénticos a los aminoácidos presentes en la proteína silvestre, cuya secuencia fue previamente divulgada. Es un hecho conocido que los péptidos señalizadores constituyen una parte fundamental a incluir en una secuencia sintética a ser sintetizada dentro de una célula⁷. Además, el solicitante, en la memoria descriptiva (pág. 171) define específicamente al péptido señalizador:

“(…) Dichos péptidos señalizadores son secuencias, que en general exhiben una longitud de aproximadamente 15 a 30 aminoácidos y, preferentemente, se ubican en el N-terminal del péptido o la proteína antigénicos, sin estar limitado a estos. Los péptidos señalizadores según se definen en el presente documento preferentemente

⁷ Ramanujan S. Hegde, Sang-Wook Kang; The concept of translocational regulation . J Cell Biol 28 July 2008; 182 (2): 225–232. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.200804157>

permiten el transporte del péptido o la proteína antigénicos según estén codificado por el RNA en un compartimento celular definido, preferentemente la superficie celular, el retículo endoplasmático (ER) o el compartimento endosomal-lisosomal. (...)

Cómo se puede observar en la secuencia aminoacídica codificante (Tabla 3), y como describe el solicitante, la secuencia propuesta para péptido señalizador es parte de la secuencia intrínseca de la proteína S (pág. 236):

"(...) Sec: Sec corresponde al péptido señalizador intrínseco de la proteína S1S2 (sec), que guía la translocación de la cadena polipeptídica naciente al retículo endoplasmático.(...)"

Tal como describe el solicitante, la naturaleza de los péptidos señalizadores y sus funciones forman parte del estado de la técnica. En D17 se divulgan composiciones vacunales que codifican para la proteína S completa del virus MERS, incluida la secuencia del péptido señalizador (Fig. 1a, pág. 2, D17). Por lo tanto, la inclusión del péptido señalizador en composiciones que comprenden la proteína S de un betacoronavirus no es inventiva y forma parte del estado de la técnica.

Por estas razones, las reivindicaciones 7, 8 y 9 carecen de actividad inventiva ya que la incorporación de un péptido señal para la translocación al retículo endoplasmático y secreción de la proteína S de un betacoronavirus son obvias para una persona medianamente versada en la materia.

La reivindicación 10 corresponde a una composición que comprende RNA de SEQ ID n°. 6 que codifica para la secuencia de aminoácidos SEQ ID n°. 5, con diferentes porcentajes de identidad.

Tal y como se puede observar en la Tabla 3 la SEQ ID n°. 5 corresponde a la secuencia de aminoácidos de un fragmento de la proteína S de SARS-CoV-2 (el dominio de unión a receptor (residuos 17-227, 100% de identidad con la proteína S del SARS-CoV-2) fusionado con un dominio Fibrina, definido en la solicitud como

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

“Secuencia parcial de la fibritina T4 (foldón), utilizada como dominio de trimerización artificial” (pág. 236 de la memoria descriptiva).

Numerosas vacunas han sido desarrolladas para el SARS-CoV y MERS-CoV utilizando la proteína S y sus fragmentos, con el dominio de unión a receptor (RBD) como blanco (revisado en Wang N y col.⁸). En particular, **D4** (video, desde el minuto 3:36) divulga resultados preliminares de inmunizaciones de ratones con una composición basada en RNA del RBD del SARS-CoV-2. Por lo tanto, resulta obvio para una persona versada en la materia elegir el RBD de la proteína S del SARS-CoV-2 como inmunógeno.

Asimismo, la inclusión de un dominio Fibritina constituye una estrategia conocida en el estado de la técnica para favorecer la trimerización del péptido o proteína antigénico (pág 182 de la memoria descriptiva). Luego de un análisis de la SEQ ID N° 10, demostramos que dicha secuencia ha sido divulgada previamente como parte de una proteína sintética (*Porcine epidemic diarrhea virus CV777*] *Sequence ID: 6U7K_A Length: 1399*, Tabla 3). Además, **D5** divulga la inclusión de un dominio de trimerización de T4-Fibritina en composiciones que portan ectodominios (dominios proteicos que contactan con el receptor celular) de la proteína S del SARS-CoV (pág. 26, D5).

Por lo tanto, la inclusión de un dominio de trimerización (SEQ ID n° 10) en este tipo de composición, para resolver el problema técnico de promover artificialmente la trimerización del dominio, no es inventiva y resulta obvia para una persona mínimamente versada en la materia.

Tabla 3: Secuencias de aminoácidos y sus secuencias de RNA correspondientes divulgadas en la presente solicitud.

⁸ Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020 Feb 28;11:298. doi: 10.3389/fmicb.2020.00298. PMID: 32265848; PMCID: PMC7105881.

Secuencias de aminoácidos del SARS-CoV-2				Secuencia de RNA correspondiente
SEQ ID n°	Largo (aminoácidos)	CONTENIDO	% IDENTIDAD**	SEQ ID n°
1	1273	Proteína S del SARS-CoV-2 (completa)	1-2173 1273/1273 (100%)	2 (CDS)
3	217	Dominio de unión a Receptor (RBD) de la proteína S de SARS-CoV-2 (fragmento de la proteína)	1-26 18/26 (69%, 1-26) 17-217 199/201 (99.0%, 328-528)	4
5	265	Dominio de unión a Receptor (RBD) de la proteína S de SARS-CoV-2 (fragmento de la proteína) fusionado a un dominio fibritina	1-26 18/26 (69%, 1-26) 17-217 199/201(99.0%, 328-528) 218-265 41/41 (100%, 1319-1360)***	6
7	1273	Proteína S del SARS-CoV-2 (completa, con 2 prolinas en las posiciones 986-987)	1-1273 1271/1273 (99.8%)	8 (CDS, VO8) 9 (CDS, VO9)
10	41	Foldon	38/38 (100%)****	11

***Secuencia de RNA correspondiente (CDS)** es la secuencia de nucleótidos RNA que corresponde a la secuencia de aminoácidos (ambas divulgadas por el solicitante)

****% Identidad** se refiere a la realización de alineamientos de secuencia mediante BLAST⁹ ante la Proteína S del SARS-CoV-2 [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2] GenBank: QHD43416.1 (A menos que se aclare de manera diferente)

******* Buscado contra toda la base de datos NCBI³, Hit seleccionado: Virus de la diarrea epidémica Porcina CV777] Seq ID: 6U7K_A Largo: 1399. ******** Buscado contra toda la base de datos NCBI³, Hit seleccionado: SARS Spike Glicoproteína, variante estabilizada, conformación "single upwards S1 CTD" [Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus].

Por otra parte, en este grupo de rvs (4, 5, 6, 9 y 10), el solicitante se refiere a diferentes porcentajes de identidad de las secuencias divulgadas. Como ejemplo, se detalla parte de la rv. 4:

4. La composición o preparación médica de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA POR QUE (I) el RNA que codifica una proteína S del SARS-CoV-2, una variante inmunógena de esta, o un fragmento inmunógeno de la proteína S del SARS-CoV-2 o la variante inmunógena de esta comprende la secuencia de nucleótidos de los nucleótidos 979 a 1584 de la SEQ ID n.º: 2, 8 o 9, **una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad** con la secuencia de nucleótidos 979 a 1584 de la SEQ ID n.º: 2, 8 o 9 (...)

De acuerdo al solicitante, el término "% de identidad" se refiere al porcentaje de los nucleótidos o aminoácidos que son idénticos en la alineación entre las secuencias que se compararán y *"Dicho porcentaje es meramente estadístico, y las*

⁹Altschul SF et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997.

diferencias entre las dos secuencias pueden ser, pero no necesariamente, distribuidas aleatoriamente durante toda la longitud de las secuencias que se compararán” (pág. 158 de la memoria descriptiva).

De este modo, el solicitante pretende reivindicar múltiples secuencias en una misma reivindicación sin aclarar específicamente en donde se encontrarán las diferencias en las secuencias para denotar esos porcentajes de identidad. Estas reivindicaciones no sólo no están debidamente soportadas por la memoria descriptiva, sino que tampoco son claras en cuanto al objeto que se pretende proteger. Las reivindicaciones deberían limitarse a las secuencias específicas debidamente soportadas por la memoria descriptiva.

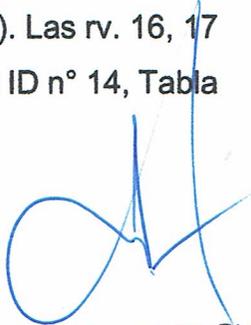
Las rvs. 4-10 no cumplen con el requisito de actividad inventiva, claridad y suficiencia descriptiva establecidos en los art. 4, 20 y 22 de la Ley 28.841.

1.1.2. Modificaciones de la molécula de RNA comprendida en la composición (rvs. 11-18)

1.1.2.1 Falta de actividad inventiva, falta de claridad y suficiencia descriptiva

En este grupo de reivindicaciones dependientes el solicitante intenta proteger determinadas modificaciones generales de la molécula de RNA presente en las composiciones o preparaciones médicas de las rvs. 1-10. Las rvs. 11 y 12 se refieren al reemplazo del nucleósido uridina con un nucleósido modificado, seleccionado entre pseudouridina (ψ), N1-metil-pseudouridina ($m1\psi$) y 5-metil-uridina ($m5U$).

Las rv. 13 se refiere a la inclusión de una caperuza 5' (cap) en la secuencia de RNA. La rv. 14 y 15 refieren a secuencias específicas como regiones no traducidas (UTR) 5' y 3' (SEQ ID n° 12 y SEQ ID n° 13, respectivamente Tabla 4). Las rv. 16, 17 y 18 reivindican la presencia de una secuencia poli A en el RNA (SEQ ID n° 14, Tabla 4).



ra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
T° IX F° 89 C. A. M. D. P.
1° 060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

Tabla 4: Modificaciones de la molécula de RNA en las composiciones de la presente solicitud y porcentaje de identidad de secuencia con secuencias previamente divulgadas.

Secuencias incluídas en el RNA de las composiciones			
SEQ ID n°	LARGO (nucleótidos)	CONTENIDO	% IDENTIDAD
12	47	5'UTR (hAg Kozak)	100*
13	278	3'UTR (Elemento FI)	100**
14	110	A30L70 (Secuencia poli(A))	100***

*Con respecto a la SEQ ID NO: 74 de WO2018160540 (D7). **Con respecto a la SEQ ID NO: 40 de WO2020041655 (D8).***Con respecto a la SEQ ID NO: 66 de WO2020041655 (D8) y a la SEQ ID NO: 78 de WO2018160540 (D7).

Con respecto a las rvs. 11 y 12, resulta importante remarcar que el reemplazo de los nucleósidos de uridina en secuencias de RNA sintéticas, es una estrategia utilizada previamente con el objetivo de resolver el problema técnico de la alta inmunogenicidad de una molécula de RNA foráneo que se intenta ingresar a células hospedadora, aumentando de esta manera, la eficiencia de traducción de la proteína de interés. Al respecto, Karikó y col. (2005, 2008) demostraron que el reemplazo de uridina con pseudouridina aumenta la eficiencia de traducción, aumenta la estabilidad biológica del RNA y disminuye la inmunogenicidad¹⁰.

D10 divulga específicamente en la rv. 1 “*Un mRNA que comprende un residuo de pseudouridina*”, dicho residuo incluye N1-metil-pseudouridina (m1ψ) (párrafo 0056, pág. 10, D10). De modo importante, **D4**, divulga la inclusión de m1ψ en una composición (vacuna) que comprende RNA que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 (video: min 2.18-2.35).

Por lo tanto, como se demuestra a partir de D4 y D10, la inclusión de nucleótidos modificados en composiciones que presentan RNA fue

¹⁰ Karikó K et al. Immunity, 23: 165-175, 2005; Karikó K et al. Mol Ther, 16(11): 1833-1840, 2008.

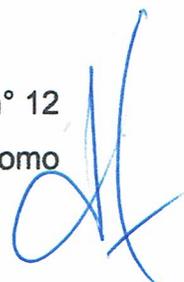
previamente divulgada para resolver el mismo problema técnico, y por lo tanto, la estrategia carece de actividad inventiva.

Con respecto a la rv. 13, que se refiere a la inclusión de una cap 5' en la secuencia de RNA, diremos que la necesidad de dicha inclusión ha sido ampliamente documentada en el estado de la técnica. En particular, **D11**, es un artículo de revisión que describe diferentes aspectos sobre el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en composiciones que contienen RNA sintético. En este artículo, se divulgan distintas estructuras de la cap 5' y distintos métodos para incorporarlo a la molécula de RNA sintetizada *in vitro*. **Por lo tanto, resulta obvio, para una persona medianamente versada en la materia, incluir una cap 5' en una molécula de RNA sintético.**

Con respecto a las rvs. 14 y 15, que se refiere a la inclusión de una sección UTR 5' de SEQ ID n° 12 y una UTR 3' de SEQ ID n° 13, diremos que se ha demostrado ampliamente que los elementos regulatorios UTR 5' y 3' se incorporan en la molécula de RNA sintética con el objetivo de que presente los mismos elementos regulatorios necesarios para moléculas de mRNA dentro de la células (**D11**). De manera importante, el solicitante mismo declara en la memoria descriptiva (pág. 210) que la inclusión de las secuencias UTR pertenece al estado del arte general de los constructos de RNA:

(...) En determinadas realizaciones de la presente divulgación, el RNA es un RNA mensajero (mRNA) que se refiere a un transcripto de RNA que codifica un péptido o una proteína. Tal como se ha establecido en la técnica, el mRNA generalmente contiene una región no traducida 5' (UTR 5'), una región codificante del péptido y una región no traducida 3' (UTR 3') (...).

Respecto a las secuencias específicas, el solicitante refiere a la SEQ ID n° 12 como 5' UTR (Tabla 4). En la memoria descriptiva, la misma es mencionada como secuencia hAg Kozak (pág. 236) y es definida como:



M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
nº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

hAg-Kozak: Secuencia UTR 5' del mRNA de la alfa-globina humana con una secuencia "Kozak" optimizada para aumentar la eficacia de la traducción. (pág. 236)

La misma secuencia fue divulgada en **D7**, de manera independiente como SEQ ID NO: 5, y también incorporada en una secuencia de RNA denominada SEQ ID NO: 74 (ModA murine CD27L-CD40L, pág. 78, **D7**). En la Figura 1 se presenta el alineamiento entre ambas secuencias.



Figura 1: Alineamiento de secuencias UTR 5': SEQ ID NO: 12 de la presente solicitud (Query) y SEQ ID NO: 74 de **D7** (Subject).

El solicitante también refiere a la secuencia SEQ ID n° 13 como UTR 3' (Tabla 4). De manera importante, el solicitante mismo divulga en la memoria descriptiva (pág. 236) la identidad del denominado Elemento FI (UTR 3'):

(...) Elemento FI: La UTR 3' es una combinación de dos elementos de secuencia derivados del mRNA "potenciador amino terminal de la escisión" (AES) (llamado F) y del RNA ribosomal 12S codificado en la mitocondria (llamado I). Estos fueron identificados mediante un proceso de selección ex vivo de 236 secuencias que confieren estabilidad al RNA y aumentan la expresión total de la proteína.(...)

Cómo se puede observar, ambas secuencias incluídas en el elemento FI derivan de secuencias que se encuentran en la naturaleza. Luego de realizar un alineamiento (mediante BLAST⁷) se puede validar inequívocamente que la primera parte de la SEQ ID n° 13 corresponde al mRNA de la proteína gp130 asociada a

GAM (*Homo sapiens*, identidad: AF072902.1) y el resto (50%) corresponde a la Cadena A del RNA ribosomal (Secuencia: 8CSS_A). Además, la misma secuencia fue divulgada en D8, donde los solicitantes incluyen dicha secuencia en una composición que comprende RNA. En la Figura 2 se presenta el alineamiento entre ambas secuencias:

```

Query 1                                     CTGGTACT 8
      |||
Sbjct 1741 GACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGTCCAGCGCCTAATAGCTCGACGTCCTGGTACT 1800

Query 9      GCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCGACC 68
      |||
Sbjct 1801 GCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCGACC 1860

Query 69      TCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCAG 128
      |||
Sbjct 1861 TCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCAG 1920

Query 129     ACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCACGG 188
      |||
Sbjct 1921 ACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCACGG 1980

Query 189     GAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTAACTAAGCTATACTAACCC 248
      |||
Sbjct 1981 GAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTAACTAAGCTATACTAACCC 2040

Query 249     AGGGTTGGTCAATTTCTGTGCCAGCCACACC 278
      |||
Sbjct 2041 AGGGTTGGTCAATTTCTGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGC 2081

```

Figura 2: Alineamiento de secuencias UTR 3': SEQ ID NO: 13 de la presente solicitud (Query) y SEQ ID NO: 40 de D8 (Subject)

Por lo tanto, en vista de lo previamente explicitado, la inclusión de una región UTR 5' y 3' en una composición que contiene RNA forma parte del estado de la técnica y no es inventiva. Además, las secuencias específicas reivindicadas han sido previamente divulgadas en D7 y D8.

Por otra parte, en estas rvs. se hace referencia nuevamente a diferentes porcentajes de identidad de las secuencias divulgadas, sin mayores especificaciones. Cómo se desarrolló en la sección 1.1.1.2, las reivindicaciones deben ser claras y precisas, y restringirse a las secuencias que se encuentren debidamente soportadas por la memoria descriptiva.

Las rvs. 16, 17 y 18 intentan reivindicar la inclusión de una cola poli(A) (SEQ ID n° 14) en cualesquiera de las composiciones de las rvs. 1-14. Cómo se mencionó previamente (como ocurre con la cap 5', UTR 5'y UTR 3), la inclusión de una

secuencia poli(A) en una molécula de RNA sintética, forma parte del estado de la técnica. Además, el solicitante divulga la identidad de la llamada seq A30L70 (SEQ ID n° 14, cola poli(A)) (pág. 237):

A30L70: Una cola de poli(A) de 110 nucleótidos de longitud, que consiste en un tramo de 30 residuos de adenosina, seguido de una secuencia conectora de 10 nucleótidos y otros 70 residuos de adenosina diseñados para mejorar la estabilidad del RNA y la eficacia de la traducción en las células dendríticas.

En este sentido, el solicitante detalla las principales características de una cola poli(A), destacando que las secuencias de poli(A) son conocidas para los expertos en la materia (pág 221 de la memoria descriptiva). De modo que la inclusión de una secuencia poli(A) pertenece al estado del arte general de los constructos de RNA, no es inventiva y ha sido divulgada previamente en la literatura.

Además, en **D8**, se divulga la misma secuencia poli(A) incluida en una composición que comprende RNA (denominada SEQ ID NO: 66). El alineamiento entre la SEQ ID n° 14 de la presente solicitud y la SEQ ID NO: 66 de **D8** se presenta en la Figura 3.

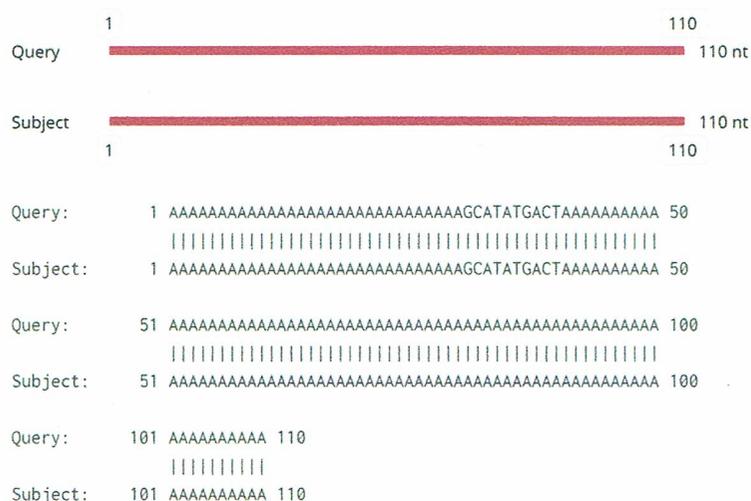


Figura 3. Alineamiento de secuencias poli(A): SEQ ID NO: 14 de la presente solicitud (Query) y SEQ ID NO: 66 de **D8** (Subject)

M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 C. A. M. D. P.
 F. A. M. D. P.
 Mat. 2249

La inclusión de una secuencia poli(A) en una composición que comprende RNA pertenece al estado de la técnica. Además, la SEQ ID n° 14 ha sido divulgada previamente en D8. En este sentido, las rvs. 16, 17 y 18 carecen de actividad inventiva.

Las rvs. 11-18 no cumplen con el requisito de actividad inventiva, claridad ni suficiencia descriptiva establecido en los arts. 4, 20 y 22 de la Ley 28.841.

1.1.3. Tipo de RNA: mRNA o saRNA (rvs. 26, 65)

1.1.3.1. Falta de actividad inventiva

Las rvs. 26 y 65 se refieren a la composición de cualquiera de las rvs. 1-25 o 40-64, respectivamente, donde el RNA es mRNA o saRNA.

saRNA refiere a RNA autoamplificante o autoamplificador, cuyo principio activo es un RNA monocatenario que se autoamplifica al ingresar a una célula, y el antígeno se traduce a partir de entonces. Tal como lo explica el solicitante (pág 307 de la memoria descriptiva), la región de codificación de saRNA contiene dos marcos de lectura abiertos (los ORF): El 5'-ORF codifica la polimerasa de RNA dependiente de RNA, tal como el virus de la encefalomiелitis equina venezolana (VEEV), polimerasa de RNA dependiente de RNA (replicasa) y un segundo ORF que codifica el antígeno.

De modo importante, vacunas basadas en saRNA han sido desarrolladas para flavivirus, virus de parainfluenza, virus respiratorio sincitial y virus de influenza (ver por ejemplo Weissmann 2014¹¹). Además, D5 divulga inmunógenos que comprenden la proteína S de coronavirus con 2 mutaciones de prolina comprendidos en vacunas de mRNA o de saRNA (pág 65, D5):

“Dos formas de vacunas basadas en RNA que pueden ser utilizadas para el transporte de ácidos nucleicos

¹¹ Weissman D. mRNA transcript therapy. Expert Rev Vaccines. 2015 Feb;14(2):265-81. doi: 10.1586/14760584.2015.973859. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359562..

codificantes para el ectodominio o el trímero de la proteína S de coronavirus incluyen inmunización de mRNA convencional no-autoamplificante (ver por ej, Petsch et al., "Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection," Nature biotechnology, 30(12): 1210-6, 2012) e inmunización de mRNA autoreplicante (ver por ej. Geall et al., "Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines," PNAS, 109(36): 14604-14609, 2012; Magini et al., "Self-Amplifying mRNA Vaccines Expressing Multiple Conserved Influenza Antigens Confer Protection against Homologous and Heterosubtypic Viral Challenge," PLoS One, 11(8):e0161193, 2016; and Brito et al., "Self-amplifying mRNA vaccines," Adv Genet., 89: 179-233, 2015)" (Traducción libre del inglés, pág 65, D5)

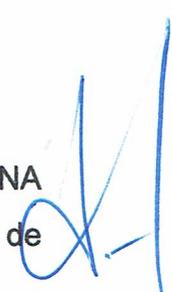
El desarrollo de vacunas basadas en saRNA es una tecnología conocida para una persona normalmente versada en la materia, y ha sido divulgada para vacunas de coronavirus comprendiendo a la proteína S como inmunógeno. Por lo tanto, utilizar la tecnología de saRNA en el desarrollo de una vacuna para el SARS-CoV-2 no posee altura inventiva.

Las rvs. 26, 65 no cumplen con el requisito de actividad inventiva establecido en el art. 4 de la Ley 28.841.

1.2. Ruta de administración / formulación (rvs 19-21)

1.2.1 Falta de novedad y actividad inventiva

Este bloque de rvs. se refiere a la composición de las rvs. 1-18 donde el RNA está formulado o se va a formular como un líquido, un sólido o una combinación de


Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat: 2249

estos (rv. 19); está formulado o se va a formular para su inyección (rv. 20), para la administración intramuscular (rv. 21).

D2 divulga el comienzo de los estudios de fase 1 (el 16 de marzo del 2021) de la vacuna mRNA-1273 desarrollada por Moderna, que codifica para la proteína Spike de SARS-CoV-2 estabilizada en su forma “pre-fusión”. El artículo de prensa citado por D2¹² describe que dicho estudio de fase 1 comprende participantes que recibirán dos dosis de la vacuna a través de una inyección intramuscular en el brazo, con una separación de 28 días entre dosis.

Asimismo, D9, que divulga vacunas de RNA para Betacoronavirus donde el RNA codifica para un antígeno tal como la proteína Spike o un fragmento de la misma, también divulga que la administración de dicha vacuna es mediante inyección intradérmica o intramuscular (Rv. 100, D9). **De modo que una formulación comprendiendo ARN codificante para proteína S de SARS-CoV-2 para inyección intramuscular ya fue divulgada en D2 y D9.**

Por otro lado, D3 divulga distintos ejemplos de terapias basadas en mRNA y LNPs, incluyendo vacunas formuladas para inyección, incluyendo la administración intramuscular (Tabla 1, pág. 4; ejemplos NCT03392389, NCT03382405, NCT04064905). **Por lo que sería obvio para una persona formulada en el estado de la técnica, formular un mRNA específico para ser administrado mediante inyección intramuscular.**

Las rvs. 19-21 no cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva establecidos en el art. 4 de la Ley 28.841.

1.3. Partículas lipídicas (rvs. 22-25)

1.3.1 Falta de novedad y actividad inventiva, insuficiencia descriptiva

¹² <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

Este bloque de rvs. se refiere a la composición de las rvs. 1-18 donde el RNA está formulado o se va a formular como partículas (rv. 22); las partículas son nanopartículas lipídicas (LNP) o partículas de lipoplex (LPX) (rv. 23), las LNP comprenden hidroxibutil)azanedIII)bis(hexano-6,1-dIII)bis(2-hexildecanoato) (también conocido como ALC-0315), [(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (también conocido como ALC-0159), 4-2-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y colesterol (rv. 24); las partículas de RNA lipoplex se obtienen mezclando el RNA con liposomas (rv. 25).

Como se mencionó anteriormente, **D2** y **D9** divulgan vacunas de mRNA, donde el RNA se encuentra formulado como partículas lipídicas. Dicho RNA comprende a las secuencias antigénicas reivindicadas en la presente solicitud como fue detallado en la sección 1.1.1. **D9** refiere a que "Las vacunas de RNA (ej. mRNA) de la divulgación pueden ser formuladas utilizando uno o más liposomas, lipoplejos o nanopartículas lipídicas" (pág 96, **D9**). Por lo que las rvs. 22 y 23 carecen de novedad frente al arte previo citado.

La rv. 24 refiere a los lípidos específicos que componen la LNP (Figura 4):

- ALC-0315 (lípidio catiónico) ,
- ALC-0159 (lípidio conjugado),
- 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
- colesterol

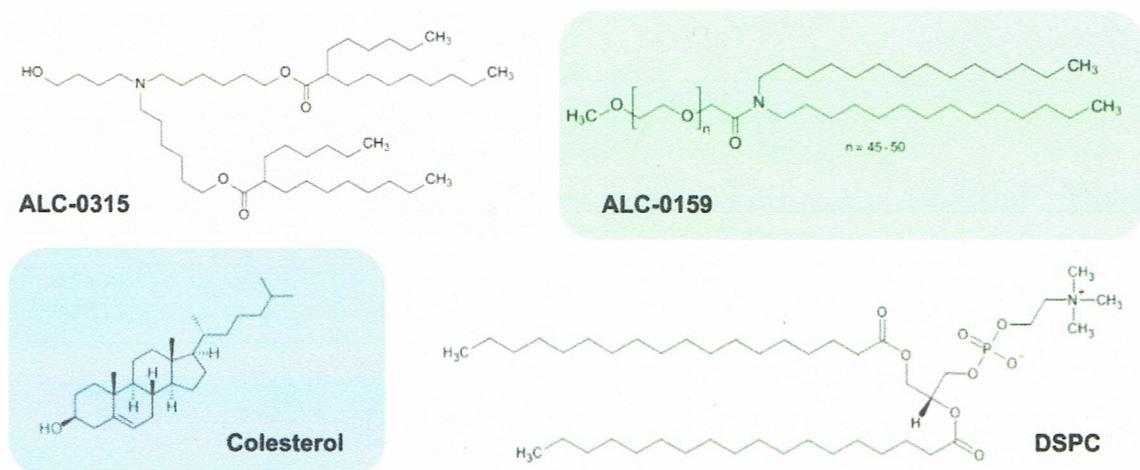


Figura 4. Lípidos de la rv. 24 de la presente solicitud

Mra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Nº 050 Fº 503 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

Las solicitudes de patente internacionales WO2016176330 (D12) y WO2017075531 (D13), ambas solicitadas por *Acuitas Inc.*, divulgan lípidos y LNP que los comprenden para el transporte de RNA. Entre los lípidos divulgados se encuentran los reivindicados en la presente solicitud como se muestra en la Tabla 5. **Por lo que la rv. 24 no presenta novedad frente al arte previo citado.**

Tabla 5. Composiciones divulgadas en D12 y D13.

	D12 (WO2016176330)	D13 (WO2017075531)
Agente terapéutico	RNA que codifica para un antígeno y comprende nucleósidos modificados (rv. 1)	mRNA (rv. 39)
ALC-0315	✓ rv. 17	✓ rv. 34 compuesto 3, tabla 1, pág. 31
ALC-0159	✓ rv. 19	✓ rv. 35. Fórmula Markush II donde R8 y R9 son una cadena de alquilo saturado de 14 carbonos
DSPC	✓ Pág 101	✓rv. 28
Colesterol	✓ Pág 101	✓rv. 30

Cabe destacar que el primer terapéutico aprobado basado en RNA (siRNA)+LNP (Onpattro®) comprende una nanopartícula compuesta por los mismos tipos de lípidos: un lípido catiónico (DLin-MC3-DMA), un fosfolípido (DSPC), colesterol y un lípido PEG-conjugado (PEG2000-c-DMG) (D15). Los mismos tipos de lípidos también fueron aplicados para formular vacunas de mRNA+LNP (D3). D14 (WO2019202035, solicitada por Curevac) divulga vacunas de mRNA para el virus sincitial respiratorio (VSR) formuladas en partículas lipídicas. Las partículas son liposomas, nanopartículas lipídicas, lipoplejos y/o nanoliposomas (rv. 39, D14); y están compuestas por el lípido catiónico ALC-0315 (rv. 45, compuesto III-3, pág 172); ALC-0159 (rv. 49); DSPC (rv. 52) y colesterol (rv. 53).

Por lo tanto, considerando que la tecnología subyacente ha sido aprobada para uso médico desde el año 2018, una persona normalmente versada en la materia podría pensar en la formulación de una vacuna de mRNA para SARS-CoV-2 en partículas lipídicas compuestas por un lípido catiónico, un fosfolípido, un esteroles y un lípido conjugado a PEG. Incluso, la misma partícula lipídica reivindicada en la presente solicitud fue divulgada en vacunas de mRNA contra el VSR. **Por lo que las rvs. 22-24 carecen de actividad inventiva frente al estado del arte y lo divulgado en D3 y D14.**

La rv. 25 refiere a que las partículas de RNA lipoplex se obtienen mezclando el RNA con liposomas. Es decir, refiere a un proceso de fabricación de partículas de lipoplex en forma muy general sin estar suficientemente descrito en la memoria, lesionando lo establecido en el art 20 de la Ley 24.481: *“La invención deberá ser descripta en la solicitud de manera suficientemente clara y completa para que una persona experta y con conocimientos medios en la materia pueda ejecutarla. Asimismo, deberá incluir el mejor método conocido para ejecutar y llevar a la práctica la invención, y los elementos que se empleen en forma clara y precisa. Los métodos y procedimientos descriptos deberán ser aplicables directamente en la producción”*.

Además, dicho método ha sido ampliamente utilizado en el estado de la técnica, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2019077053 (D16, también solicitada por BioNTech) describe métodos para preparar partículas de RNA lipoplex y en particular refiere en la rv. 29 a *“Un método para la fabricación en flujo continuo de partículas de RNA lipoplex que comprende mezclar una solución que comprende ARN y una solución que comprende liposomas catiónicos, bajo condiciones de mezclado controladas”*. **Por lo que la rv. 25 no presenta altura inventiva y tampoco se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva.**

Las rvs. 22-25 no cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva, y suficiencia descriptiva establecidos en los art. 4 y 20 de la Ley 28.841.

1.4. Otros componentes de la composición farmacéutica (rvs. 27-29)

1.4.1 Falta de novedad y actividad inventiva, falta de claridad

Este bloque de rvs. refieren a la composición de las rvs 1 a 26, que es una composición farmacéutica (rv. 27); que es una vacuna (rv. 28), que comprende, además, uno o más de un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable (rv. 29).

La rv. 27 se refiere a “una composición que es una composición farmacéutica”, no queda claro el alcance de dicha reivindicación lesionando lo establecido en el art. 22 de la Ley 24.481: “Las reivindicaciones definirán el objeto para el que se solicita la protección, debiendo ser claras y concisas”. El solicitante define como composición farmacéutica a “a una formulación que comprende un agente terapéuticamente eficaz, preferentemente junto con transportadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables” (pág 484 de la memoria descriptiva); por lo que las rvs. 27 y 29 resultan redundantes.

Como fue detallado en las secciones anteriores, las composiciones de la presente solicitud carecen de novedad frente al estado del arte. En particular, **D2** divulga una vacuna de mRNA (mRNA-1273) que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 formulado en LNPs. **D9** divulga vacunas de RNA que codifican para un antígeno de Betacoronavirus que “*puede ser formuladas o administradas en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables*” (pág 88, **D9**). Asimismo, **D12** divulga una composición que comprende mRNA codificante para un antígeno y la misma partícula lipídica que la presente solicitud (detallado en sección 1.3), que es una vacuna (rv. 13, D12). **Por los que las rvs. 27-29 carecen de novedad frente a lo divulgado en D2, D9 y D12.**

Además, resulta obvio para un técnico en la materia incluir en una composición farmacéutica, tal como una vacuna, uno o más de un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo al solicitante, “Los transportadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y están descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R Gennaro edit. 1985). Los transportadores, excipientes o diluyentes farmacéuticos se pueden seleccionar con

respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar (pág 487 de la memoria descriptiva).

La preparación de composiciones farmacéuticas requiere el uso de técnicas y componentes conocidos para una persona normalmente versada en la materia. Asimismo, las pautas para examinar patentes establecen que:

“Las técnicas de formulación y el conjunto de componentes que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica. (...) Las formulaciones y composiciones nuevas como también los procesos para su preparación se deben considerar por regla general obvios teniendo en cuenta el arte previo. La misma regla se aplica en relación con composiciones o formulaciones relacionadas con polimorfos” (Resolución conjunta INPI 107/2012 MI 118/2012 MS 542/2012, Anexo punto 4, ix).

Las rvs. 27-29 no cumplen con los requisitos de novedad, actividad inventiva, y claridad establecidos en los art. 4 y 22 de la Ley 28.841.

1.5. Reivindicaciones de “equipo” (rvs. 30-32)

1.5.1 Falta de actividad inventiva, falta de claridad y suficiencia descriptiva

Este bloque de rvs. refieren a la composición de las reivindicaciones 1 a 26, que es un equipo (rv. 30), donde el RNA y opcionalmente los componentes formadores de partículas están en viales separados (rv. 31), que comprende, además, instrucciones de uso de la composición o la preparación médica para inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus en un sujeto (rv. 32).

La rv. 30 hace referencia a que la composición es un “equipo” sin mayores detalles. De acuerdo al solicitante, un “equipo” *“puede comprender un dispositivo de registro de control en tiempo real, que, por ejemplo, en algunas realizaciones, es capaz de proporcionar temperaturas de envío, tiempo de envío y/o ubicación”* (pág 87 de la memoria descriptiva). Probablemente la reivindicación haga referencia a un conjunto (reivindicación de “kit”), como lo dice la pág 12 de la memoria descriptiva:

“En una realización, la composición o preparación médica es un conjunto. En una realización, el RNA y opcionalmente los componentes formadores de partículas se encuentran en viales separados. En una realización, el kit comprende además instrucciones de uso de la composición o el preparado médico para inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus en un sujeto.”

Las rvs 30-31 parecen estar dirigidas a una composición farmacéutica caracterizada porque el RNA y los componentes formadores de partículas están en viales separados, y la rv. 32 es una reivindicación de producto definido por su uso (pretendiendo proteger tanto un producto como una indicación médica). De esta forma, las reivindicaciones no son claras en cuanto al objeto que se pretende proteger, su alcance no está bien definido, y tampoco se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva, lesionando lo establecido en los art. 20 y 22 de la Ley 24.481.

Además, una composición o un conjunto caracterizado por proveer el RNA y partículas lipídicas por separado, con instrucciones de uso, no presenta altura inventiva y forma parte de la capacidad habitual de una persona versada en el arte de formulación.

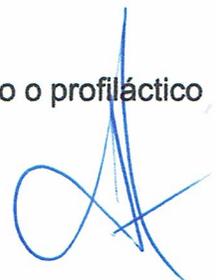
Las rvs. 30-32 no cumplen con los requisitos de actividad inventiva, claridad y suficiencia descriptiva establecidos en los art. 4, 20 y 22 de la Ley 28.841.

2. Uso (Composición para uso, reivindicaciones 33-39, 73)

2.1 Falta de aplicación industrial, actividad inventiva y falta de claridad

Las rvs. 33-39 refieren a la composición o preparación médica de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para uso farmacéutico (rv. 33) donde:

- el uso farmacéutico comprende inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus en un sujeto (rv. 34),
- el uso farmacéutico comprende un tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por coronavirus (rv. 35),
- es para su administración a un ser humano (rv. 36),
- el coronavirus es un betacoronavirus (rv. 37),



ra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
º 050 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agentes Prop. Industrial
Mat. 2249

- el coronavirus es un sarbecoronavirus (rv. 38),
- el coronavirus es SARS-CoV-2 (rv. 39).

La rv. 73 es incluso más imprecisa en cuanto al objeto a proteger: “Una composición o preparación médica de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 39 para su uso en un método de cualesquiera de las reivindicaciones 40 a 72”. Este grupo de rvs. pretenden proteger el uso terapéutico de una composición, redactadas como “composición para uso”. Las reivindicaciones no son claras en cuanto al objeto que se pretende proteger, lesionando lo establecido en el art. 22 de la Ley 24.481.

De forma general, el uso terapéutico de un producto carece del requisito de aplicación industrial dado que los efectos son producidos en el cuerpo del sujeto, por lo que no puede ser protegido por una patente, tal como lo establece el artículo 4 de la Ley 24.281, inciso e).

Además, como fue detallado en las secciones anteriores, las composiciones o preparaciones médicas de la presente solicitud carecen de novedad y/o actividad inventiva frente al estado de la técnica. El uso terapéutico de dichas composiciones reivindicado en la presente solicitud tampoco presenta altura inventiva. **D2** divulga una vacuna de mRNA (mRNA-1273) que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 formulado en LNPs, para su administración a un ser humano, con el fin de inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus. **D9** divulga vacunas de RNA para Betacoronavirus (incluyendo al subgénero Sarbecoronavirus y al virus SARS-CoV-2) donde el RNA codifica para un antígeno tal como la proteína Spike o un fragmento de la misma, y particularmente refiere al uso de la vacuna en un método para inducir una respuesta inmune en un sujeto, que comprende administrar la vacuna a un sujeto (rv. 122, D9).

Considerando que composiciones comprendiendo RNA que codifica para un antígeno de Betacoronavirus, e incluso para SARS-CoV-2, formulado en LNPs ya han sido divulgadas para uso que comprende inducir una respuesta inmune, o en un tratamiento profiláctico, para administrarse a un ser humano, las rvs. 33-39 y 73 carecen de actividad inventiva.

Las rvs. 33-39, 73 no cumplen con los requisitos de actividad inventiva, aplicación industrial y claridad establecidos en los art. 4 y 22 de la Ley 28.841.

sujeto es humano, el coronavirus es un betacoronavirus, un sarbecoronavirus, SARS-CoV-2		
---	--	--

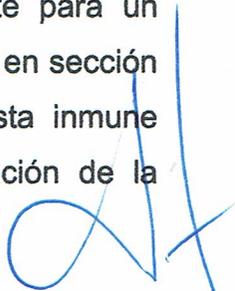
3.3 Falta de novedad y/o actividad inventiva

Como fue detallado en las secciones anteriores, las composiciones o preparaciones médicas de la presente solicitud carecen de novedad y/o actividad inventiva frente al estado de la técnica. Los métodos de tratamiento utilizando dichas composiciones divulgados en la presente solicitud tampoco cumplen con los requisitos de patentabilidad de novedad y/o actividad inventiva.

D2 divulga una vacuna de mRNA (mRNA-1273) que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 formulado en LNPs, para su administración a un ser humano (intramuscular), con el fin de inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus. **D9** divulga vacunas de RNA para Betacoronavirus (incluyendo al subgénero Sarbecoronavirus y al virus SARS-CoV-2) donde el RNA codifica para un antígeno tal como la proteína Spike o un fragmento de la misma, y particularmente divulga métodos de tratamiento comprendiendo dicha vacuna:

96. Un método para inducir la respuesta inmune antígeno-específica en un sujeto, donde el método comprende administrar la vacuna de las rvs. 1-94 al sujeto en una cantidad efectiva para producir una respuesta inmune antígeno específica en el sujeto 100. El método de cualquiera de las rvs. 96-99, donde la vacuna es administrada al sujeto mediante *inyección intradérmica o intramuscular*.

D12 divulga una vacuna que comprende un mRNA codificante para un antígeno y la misma partícula lipídica que la presente solicitud (detallado en sección 1.3), y métodos de tratamiento que comprenden inducir una respuesta inmune adaptativa en el sujeto (rv. 20, D12) y donde la ruta de administración de la composición es intradérmica, subcutánea o intramuscular (rv. 39, D12).


M. Lorena Di Giandomenico
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Pº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

3. Métodos de tratamiento (reivindicaciones 40-64, 66-72)

3.1 Exclusión de patentabilidad y falta de aplicación industrial

Las reivindicaciones 40-64 y 66-72 se refieren a métodos de tratamiento médico aplicados a un humano que así lo necesite. Ninguna de estas reivindicaciones se refiere a un producto o un proceso, sino a la forma en que son utilizados para obtener determinados efectos. En este caso, los efectos son producidos en el cuerpo del paciente, por lo que carecen de aplicación industrial. El artículo 6 de la Ley 24.481 deja en claro que los procedimientos o métodos terapéuticos aplicados al cuerpo humano no constituyen una invención: *“No se considerarán invenciones para los efectos de esta Ley...e) Los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano”*.

3.2 Falta de claridad

Las rvs. 40-64 hacen referencia a un método para inducir una respuesta inmunitaria contra el coronavirus en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición que comprende RNA que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una proteína S del SARS-CoV-2, una variante inmunógena de esta, o un fragmento inmunógeno de la proteína S del SARS-CoV-2 (como la subunidad S1 o el dominio de unión al receptor (RBD)) o de la variante inmunógena de esta.

Las rvs. 66-72 hacen referencia al método de una cualesquiera de las reivindicaciones 40 a 65, que es un método de inoculación contra el coronavirus (rv. 66), es un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por coronavirus (rv. 67), el sujeto es un humano (rv. 68), el coronavirus es un betacoronavirus (rv. 69), el coronavirus es un sarbecovirus (rv. 70), el coronavirus es el SARS-CoV-2 (rv. 71). La rv. 72 refiere a El método de cualesquiera de las reivindicaciones 40 a 71, CARACTERIZADO POR QUE la composición es una composición de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

Notablemente, las rvs de métodos de tratamiento de la presente solicitud son rvs. “espejo” de las rvs. previas de composición o de uso, como se detalla en la Tabla 6. Es decir, están redactadas como rvs. de uso, de composición o de métodos de tratamiento, pero el contenido de las rvs. es el mismo. En este sentido, las rvs. 40-64 y 66-72 pretenden proteger, al mismo tiempo, la aplicación médica de una composición, y la composición en sí misma. Las reivindicaciones no son claras en

cuanto al objeto que se pretende proteger, lesionando lo establecido en el art. 22 de la Ley 24.481.

Tabla 6. Comparación del contenido de las rvs. de métodos de tratamiento y de composición.

Contenido	Métodos de tratamiento	Composición / Uso
ARN que codifica para la proteína S del SARS-CoV-2 o un fragmento; optimización de codones	40-42	1-3
ARN que codifica para la proteína S del SARS-CoV-2 o un fragmento: secuencias de nucleótidos SEQ ID NO 2, 8, 9, 6; secuencias de aminoácidos SEQ ID NO 1, 7, 5	43-45, 49	4-6, 10
La secuencia de RNA comprende un péptido señalizador de secreción	46-48	7-9
Modificaciones del ARNm (nucleósidos modificados, 5'cap, UTRs, poli(A))	50-57	11-18
Aspectos de la formulación y rutas de administración	58-60	19-21
Aspectos de las partículas lipídicas	61-64	22-25
Rvs. de Uso: uso terapéutico y profiláctico contra coronavirus, el	66-71	35-39

Considerando que composiciones comprendiendo mRNA que codifica para un antígeno, en particular de Betacoronavirus, e incluso para SARS-CoV-2, formulado en LNPs ya han sido divulgadas en el estado de la técnica, así como métodos de tratamiento relacionados para generar una respuesta inmune en un sujeto, donde la administración es intramuscular, las rvs. 40-64 y 66-72 de la presente solicitud no presentan novedad ni altura inventiva.

La patentabilidad de las reivindicaciones 40-64 y 66-72 está expresamente excluida de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481. Además, tampoco cumplen con los requisitos de patentabilidad de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, y claridad establecidos en los art. 4 y 22 de la Ley 24.481.

C) CONSIDERACIONES FINALES

El solicitante pretende proteger una serie de composiciones que comprenden RNA codificante para la proteína S del SARS-CoV-2, o un fragmento de la misma, formulado en partículas lipídicas, así como el uso y métodos de tratamiento asociados a dichas composiciones.

En resumen, el presente análisis ha demostrado que el objeto de la invención no presenta novedad ni altura inventiva. El estado de la técnica comprende múltiples estrategias para resolver problemas técnicos asociados a la inmunogenicidad y estabilidad del RNA, así como del transporte del mismo con el desarrollo de nanopartículas lipídicas. Ya en el año 2018, la plataforma de vacunas mRNA-LNP-1m μ fue propuesta como una valiosa plataforma para desarrollar vacunas contra infecciones virales emergentes.

Las secuencias antigénicas divulgadas en la presente solicitud correspondientes a la proteína S del SARS-CoV-2 no solo ya fueron divulgadas, sino que tampoco presentan altura inventiva respecto a lo divulgado en el estado de la técnica. Asimismo, se denota la falta de claridad y suficiencia descriptiva de las reivindicaciones referidas a porcentajes de identidad de secuencias.

Mra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

Por otro lado, la patentabilidad de las reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento o prevención (rvs. 40-64, 66-72), está expresamente excluida de acuerdo al art. 6 de la Ley 24.481; y tampoco cumplen con los requisitos de actividad inventiva, aplicación industrial y suficiencia descriptiva establecidos en los art. 4 y 20 de la Ley 24.481.

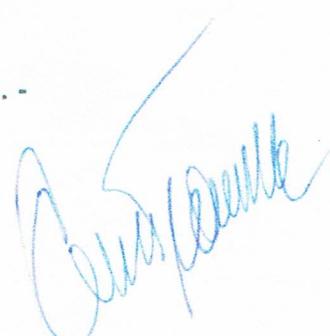
4.- Petitorio:

Por todo lo expuesto solicitamos:

- 1) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado y constituido domicilio;
- 2) Se tenga por formulado el Llamado de Atención contra la procedencia de la solicitud de patente AR121859A1 Expte. P20210101008, "**VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS**";
- 3) Se tenga por acompañada la prueba documental;
- 4) Se rechace en su totalidad la solicitud AR121859A1 (P20210101008) por no cumplir con los requisitos de la ley 24.481 y normas complementarias.

**PROVEER DE CONFORMIDAD QUE,
SERA JUSTICIA. -**


A. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249


Amilco Alejandro Francevill's
Presidente