

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14588 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

Señor
BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“DISMINUCIÓN DE HOMOCISTEÍNA MEDIADA POR ENZIMAS HUMANAS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERHOMOCISTEINEMIA Y HOMOCISTINURIA”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/032246.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de mayo de 2018.

PRIORIDAD: US 62/505,493 12 de mayo de 2017.

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

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 44 del radicado N° NC2019/0012484 del 7 de noviembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar métodos y composiciones para la reducción de los niveles de homocisteína en sangre, con el fin de alcanzar rangos normales.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una enzima cistationina-gamma-liasa (CGL) humana mutante con actividad catalítica hacia la homocisteína.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

Las reivindicaciones 26 a 42 no son patentables de acuerdo con el artículo 20 literal (d) de la Decisión 486, toda vez que se refieren a un método para tratar un sujeto que tiene el riesgo de desarrollar o que ya padece homocistinuria o hiperhomocisteinemia, donde dicho método comprende la administración de una formulación terapéutica que comprende una enzima mutante cistationina-gamma-liasa (CGL) de primate, o un ácido nucleico que codifica dicha enzima, y un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 43 y 44 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, dado que, pese a que en su preámbulo se refiera a una formulación terapéutica o a una enzima mutante cistationina-gamma-liasa (CGL) de primate, no se incluyen características técnicas adicionales, y en su lugar, se menciona que dicha formulación y



Oficio N° 14588 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

enzima son “para el uso” en el tratamiento de un sujeto que padece homocistinuria o hiperhomocisteinemia.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0012484 el 7 de noviembre de 2019, tituló la invención como: “DISMINUCIÓN DE HOMOCISTEÍNA MEDIADA POR ENZIMAS HUMANAS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERHOMOCISTEINEMIA Y HOMOCISTINURIA”. Sin embargo, este título hace referencia al tratamiento de un paciente, y de acuerdo con el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486, los métodos de tratamiento se encuentran exceptuados de patentabilidad, por lo cual, se sugiere el título siguiente: “DISMINUCIÓN DE HOMOCISTEÍNA MEDIADA POR UNA ENZIMA MUTANTE CISTATIONINA-GAMMA-LIASA (CGL)”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque presenta errores en el consecutivo alfabético para las variantes de la enzima mutante cistationina-gamma-liasa (CGL), dado que incluye dos incisos (i), y además, las sustituciones incluidas en el inciso (i) “*asparagina en la posición 59, leucina en la posición 63, metionina en la posición 91, alanina en la posición 119, arginina en la posición 268, glicina en la posición 311, ácido glutámico en la posición 336, valina en la posición 339, y serina en la posición 353*” corresponden a las mismas sustituciones de aminoácidos para la variante de la enzima CGL reclamada en el inciso (h) y (j), que a su vez serían idénticas entre si. Se sugiere al solicitante corregir el consecutivo alfabético de las variantes incluidas en la reivindicación, y eliminar los incisos que incluyan variantes cuyas sustituciones ya han sido mencionadas y que correspondan a los mismos objetos.
- La reivindicación 1 no es clara, porque la expresión “*al menos*” es imprecisa y no define con exactitud si las sustituciones de aminoácidos en la secuencia de referencia CGL humana, corresponden a una sustitución en particular o al conjunto de ellas. Se sugiere al solicitante sustituir dicha expresión por términos precisos o rangos concretos que permitan definir con exactitud las sustituciones de aminoácidos realizadas en la secuencia de aminoácidos de una enzima CGL de referencia.
- Las reivindicaciones 9, 10, 11 y 12 no son claras ni presentan sustento en la descripción, porque reclaman una enzima cistationina-gamma-liasa modificada de *Pongo abelii*, *Macaca fascicularis*, *Pan troglodytes* y *Pan paniscus*, sin embargo, dichas enzimas no se encuentran definidas a partir de una secuencia nativa de referencia para cada especie de primate, ni se menciona la secuencia de aminoácidos de la enzima modificada, sino que, por el contrario, dicha enzima se caracteriza por sustituciones de aminoácidos en relación con una CGL nativa humana. Se sugiere al solicitante referir las secuencias de aminoácidos nativas de referencia para cada una de las enzimas de primates exploradas, o definir las secuencias de aminoácidos (con



Oficio N° 14588 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

- su respectivo SEQ ID NO.) correspondientes a las enzimas CGL modificadas obtenidas, conforme a lo divulgado en la solicitud.
- La reivindicación 25 no es clara, porque se refiere a una “*formulación terapéutica*” y hace referencia implícita a materia no patentable. se sugiere al solicitante sustituir dicho preámbulo por términos apropiados que no se relacionen con materia no susceptible de patentabilidad.

4.3.Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido, el capítulo descriptivo no divulga de manera suficiente cualquier enzima cistationina-gamma-liasa (GCL) de primate aislada y modificada que tiene actividad homocistinasa y homocisteinasa, la cual puede comprender sustituciones por aminoácidos específicos en las posiciones 59, 63, 91, 119, 268, 311, 336, 339 y/o 353 con respecto a una enzima CGL nativa humana de SEQ ID NO: 1, *Pongo abelii*, *Macaca fascicularis*, *Pan troglodytes* o *Pan paniscus*. En contraste la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas, para una enzima cistationina-gamma-liasa (GCL) humana aislada y modificada, que comprende: (i) las sustituciones E59I, S63L, L91M, R119D, K268R, T311G, E339V, y I353S, que corresponde al polipéptido modificado que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, denominado mutante 3; (ii) las sustituciones E59I, S63L, L91M, R119H, K268R, T311G, E339V, y I353S, que corresponde al polipéptido modificado que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, denominado mutante 4 y; (iii) las sustituciones E59I, S63L, L91M, R119G, K268R, T311G, E339V, y I353S que corresponde al polipéptido modificado que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, denominado mutante 5 (Pág. 45, Párr. [00145], Ej. 2).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de mayo de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015031726	“Engineered primate L-methioninase for therapeutic purposes”	5 de marzo de 2015

El documento D1¹ divulga una cistationina-gamma-liasa (CGL) modificada que comprende una o más sustituciones de aminoácidos y es capaz de degradar la metionina (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015031726A2/en>

Oficio N° 14588 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

La reivindicación 1 consiste en: “Una enzima cistationina-gamma-liasa (CGL) de primate aislada y modificada que comprende al menos las siguientes sustituciones en relación con una secuencia de aminoácidos de CGL humana nativa (SEQ ID NO: 1), en donde la enzima modificada tiene actividad de homocistinasa y homocisteinasa, y dichas sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en: (a) isoleucina en la posición 59, leucina en la posición 63, metionina en la posición 91, ácido aspártico en la posición 119, arginina en la posición 268, glicina en la posición 311, valina en la posición 339, y serina en la posición 353; (...)” (N° NC2019/0012484 del 7 de noviembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Una enzima cistationina-gamma-liasa (CGL) de primate aislada y modificada que comprende sustituciones en relación con una secuencia de aminoácidos de CGL humana nativa (SEQ ID NO: 1), donde dichas sustituciones se seleccionan del grupo que consiste en:	Una enzima cistationina-gamma-liasa (CGL) de primates modificada y aislada que tiene al menos una sustitución con respecto a una secuencia de aminoácidos de CGL de primates nativa (ver SEQ ID NO: 1 y 7-10) (Pág. 57, Reiv. 1).
a. 59I, 63L, 91M, 119D, 268R, 311G, 339V y 353S.	Donde dicha sustitución se encuentra en la posición 59, 63, 91, 119, 268, 331, 339 y/o 353 de la secuencia nativa de referencia (Pág. 57, Reiv. 1). - 59I, 63L, 91M, 119L, 268R, 311G, 339V, 353S (Pág. 2, Párr. [0008]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una metionina-gamma-liasa humana (hMGL) mutante que presenta mayor actividad catalítica que la enzima variante hMGL-NLV que presenta las sustituciones de aminoácidos E59N, R119L y E3339V (Pág. 2. Párrs. [0007 y 0006]). La enzima modificada se diseñó mediante la introducción de sustituciones de aminoácidos en la enzima cistationina-y-liasa (CGL) humana que comprende la SEQ ID NO: 1, donde las variantes obtenidas comprenden: (i) las sustituciones E59N, S63L, L91M, R119L, K268R, T311G, E339V, I353S, variante denominada hCGL-8mut-1 (SEQ ID NO: 3); (ii) las sustituciones E59I, S63L, L91M, R119L, K268R, T311G, E339V, I353S, variante denominada hCGL-8mut-2 (SEQ ID NO: 4); (iii) E59N, S63L, L91M, R119A, K268R, T311G, E339V, I353S, variante denominada hCGL-8mut-3 (SEQ ID NO: 5) y; (iv) E59I, S63L, L91M, R119A, K268R, T311G, E339V, I353S, variante denominada hCGL8mut-4 (SEQ ID NO: 6) (Pág. 2, Párr. [0008]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la enzima cistationina-gamma-liasa (CGL) modificada divulgada en D1 consiste en que la enzima de la solicitud comprende una sustitución de Ácido Glutámico (E) por Ácido Aspártico en la posición 119 (E119D).

No es posible establecer un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no provee evidencia, mediante pruebas técnicas para una enzima CGL de primate modificada que comprenda cualquiera de las sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que comprende los incisos (a) a (m). Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción que están asociadas a una enzima CGL humana que comprende la SEQ ID NO: 37, 38 y 39, que corresponden a las variantes denominadas mutante 3, 4 y 5, respectivamente, con todas las posibles variantes de la enzima CGL humana incluidas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la enzima CGL humana conocida en D1 con el fin de obtener una enzima alternativa?

Oficio N° 14588 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

Sin embargo, el documento D1 ya menciona que la enzima CGL nativa puede ser modificada mediante sustitución en una o más posiciones, que pueden comprender el sitio de reconocimiento del sustrato o cualquier ubicación que pueda afectar la especificidad del sustrato, por lo tanto, el polipéptido modificado puede tener al menos una sustitución de aminoácidos en las posiciones de 59, 63, 91, 119, 268, 311, 339 y/o 353 de una secuencia nativa de primate, ya sea humana, *Pongo abelii*, *Macaca fascicularis*, *Pan troglodyte* o *Pan paniscus* (Pág. 4, Párr. [0012]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada en modificar las posición 119 de la enzima CGL nativa mediante una sustitución por alguno de los aminoácidos divulgados en el documento D1, para obtener polipéptidos alternativos a los allí divulgados y llegar así, al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 divulga polipéptidos que comprenden la enzima CGL modificada unido a una secuencia de aminoácidos heteróloga, como un dominio Fc de IgG, albúmina, un péptido de unión a albúmina o un polipéptido XTEN con el fin de aumentar la vida media *in vivo* (Pág. 6, Párr. [0015]; Pág. 58, Reiv. 9 y 10), D1 también menciona que, la enzima modificada puede estar acoplada a polietilenglicol (PEG) (Pág. 58, Reivs. 11 y 12). Asimismo, D1 divulga ácidos nucleicos, vectores de expresión, células huésped que expresan la enzima y composiciones farmacéuticas que comprenden la enzima CGL modificada, o el ácido nucleico que la codifica, con un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 58, Reivs. 13 a 19).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la enzima de primate aislada y modificada de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015031726	1 a 25	Nivel Inventivo

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.

Oficio N° **14588** de **14 de septiembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14588 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012484

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0012484		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/032246		11 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
12 de mayo de 2017				X					
Solicitante									
BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	43 y 44	Art. 15	-	Art. 20	26 a 42	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 25
Palabras clave utilizadas	cystathionine-y-lyase (CGL) enzyme, human CGL, <i>Pongo abelii</i> , <i>Macaca fascicularis</i> , <i>Pan troglodyte</i> and <i>Pan paniscus</i> CGL, CGL substitution 59, 63, 91, 119, 268, 311, 336, 339, 353. SEQ ID NO: 1, 7-10, 37-39.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 9/88, A61K 38/00

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⁾
ISA USPTO	WO2015031726	05/03/2015	1 a 25	Pág. 57, Reiv. 1; Pág. 2, Párr. [0008]; Pág. 2. Párrs. [0007 a 0008]; Pág. 4, Párr. [0012]; Pág. 6, Párr. [0015]; Pág. 58, Reiv. 9 y 10; Pág. 58, Reivs. 11 y 12; Pág. 58, Reivs. 13 a 19.	Y
	WO2011097381	11/08/2011	-	-	A
	Paley, O. M.	08/2014	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Paley, O. M. (2014) Engineering a Novel Human Methionine Degrading Enzyme as a Broadly Effective Cancer Therapeutic. <i>University of Texas – Doctoral Dissertation</i> . Pp. 1-182. Recuperado desde: https://repositories.lib.utexas.edu/handle/2152/31302			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O, Y o bien O, A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 05/08/2021					
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero					