

P-2019/47165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0012484**

Solicitud de patente a nombre de **BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM., domiciliada en Austin, Texas, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14588** notificado electrónicamente el 14 de septiembre de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

Indica el examinador que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. En vista de lo anterior, el solicitante desea modificar el título siguiendo la amable recomendación realizada por el examinador, de modo que ahora se lee:

*"DISMINUCIÓN DE HOMOCISTEÍNA MEDIADA POR UNA ENZIMA MUTANTE
CISTATIONINA-GAMMA-LIASA (CGL)"*

En vista de lo anterior, la objeción ha sido superada.

2. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintiún (21) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 7 de noviembre de 2019. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** La reivindicación 1 se modificó limitando las sustituciones incluidas en la enzima modificada aislada de la invención.
- 2.2.** Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 15 y 26 a 44.
- 2.3.** Se incluyeron nuevas reivindicaciones 2 a 4, las cuales se refieren a enzimas enzima cistationina-γ-liasa (CGL) caracterizadas por sustituciones y secuencias específicas. Estas reivindicaciones encuentran soporte en la descripción tal como fue presentada, por ejemplo, en los párrafos [0010] y [0011].
- 2.4.** Se incluyeron nuevas reivindicaciones 7 a 13 que definen modalidades particulares de las composiciones de la invención. Estas reivindicaciones encuentran soporte en la solicitud tal como fue presentada, por ejemplo, en los párrafos [0013], [0018], [0074], [0080], [00145] y en la tabla 1 de la descripción.
- 2.5.** Se ajustó la numeración y la dependencia de acuerdo con las modificaciones antes mencionadas.
- 2.6.** Se modificó la redacción de la antigua reivindicación 25 (nueva reivindicación 21) de modo que ahora se refiere a una "*composición farmacéutica*".

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Al respecto, amablemente solicitamos tener en cuenta que estas modificaciones se hicieron teniendo en cuenta, además, el capítulo reivindicatorio que fue recientemente concedido por la oficina estadounidense de marcas y patentes USPTO.

3. Materia no patentable

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 26 a 42 no serían patentables porque hacen referencia a un método para tratar homocistinuria o hiperhomocisteinemia, es decir, a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

Asimismo, el examinador señala que el objeto de las antiguas reivindicaciones 43 y 44 tampoco sería patentable por cuanto sus características únicamente señalan el uso dado a las composiciones reclamadas.

Al respecto, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial, superando así las objeciones del examinador.

4. Pago de tasas

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

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

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

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

- 5.1** El examinador señala que la reivindicación 1 no es clara porque presenta errores tipográficos y de redacción, particularmente en la numeración de los incisos (h) a (j).

Frente a lo anterior, amablemente me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido drásticamente limitada en su alcance, ya que los incisos (b) a (m) ya no hacen parte de la materia reclamada.

En consecuencia, la objeción planteada al respecto ha sido superada por las modificaciones introducidas en el conjunto de reivindicaciones.

- 5.2** Asimismo, el examinador afirma que la reivindicación no es clara debido a que usa el término "*al menos*".

Con respecto a esta objeción, me permito señalar que, siguiendo las recomendaciones del examinador, la reivindicación 1 se modificó eliminando el término "*al menos*", por lo tanto, la objeción ha sido superada.

- 5.3** El examinador indica que las reivindicaciones 9 a 12 no son claras y no presentan sustento en la descripción.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que las reivindicaciones 9 a 12 no hacen parte del capítulo modificado presentado junto a este memorial, y, en consecuencia, la objeción ha sido superada.

- 5.4** El examinador señala que la reivindicación 25 no es clara porque se refiere a una "*formulación terapéutica*", lo cual hace referencia implícita a materia no patentable.

En este sentido, por favor tenga en cuenta que la reivindicación 21 (basada en la antigua reivindicación 25), ahora se refiere a una composición farmacéutica. En vista de lo anterior, la objeción en este sentido también ha sido superada.

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

6. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de forma suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla.

Frente a lo anterior, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio se ha modificado para referirse específicamente a una enzima cistationina-gammalialasa (GCL) humana aislada y modificada, que comprende las siguientes sustituciones: 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, con respecto a una secuencia de aminoácidos de CGL humana nativa (SEQ ID NO: 1).

En consecuencia, la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio se relaciona claramente con lo divulgado en la memoria descriptiva, y, por lo tanto, esta sí presenta toda la información necesaria para reproducir la invención tal como se reivindica.

7. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las reivindicaciones 1 a 25 actualmente presentadas no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas del documento D1: WO2015031726.

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio

normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

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

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en el documento D1, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis desarrollado por el examinador

El examinador señala que D1 es el documento más cercano a la reivindicación 1 ya que describe 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.

El examinador admite que la enzima cistationinagamma-liasa (CGL) modificada divulgada en D1 no presenta la sustitución de Ácido Glutámico (E) por Ácido Aspártico en la posición 119 (E119D), que caracteriza la invención. No obstante, considera que no es posible asociar esta diferencia a un efecto técnico mejorado, pues la descripción no proporciona evidencia del mismo para todas las variables al alcance de la antigua reivindicación 1. Por lo tanto, señala que el problema técnico objetivo de la presente solicitud se relaciona con la provisión de enzimas CGL alternativas a las divulgadas en D1.

Sin embargo, el examinador considera que el documento D1 ya menciona que la enzima CGL nativa puede ser modificada mediante sustitución en una o más posiciones y concluye que la materia sería obvia.

En vista de lo anterior, me permito señalar mi desacuerdo con el examinador, toda vez que la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio no podría derivarse de manera obvia a partir de la divulgación del documento D1.

Características de la invención

La invención, según se define en el capítulo reivindicatorio modificado, se refiere a una enzima cistationina- γ -liasa (CGL) aislada y modificada, que tiene actividad de homocistinasa y homocisteinasa, y que comprende las siguientes sustituciones en posiciones relativas a una secuencia de aminoácidos de CGL humana nativa (SEQ ID NO: 1):

- 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;

Ahora bien, tal como se demuestra en la solicitud (ver, por ejemplo, Figura 5) y se explicará en detalle más adelante, las enzimas que comprenden estas sustituciones (Mutante 3; SEQ ID NO: 37), presentan efectos terapéuticos mejorados sorprendentes en comparación con las enzimas ya conocidas.

Con respecto a D1 sus diferencias con la invención

Tal como lo menciona el examinador en su concepto técnico, a pesar de que el documento D1 describe una enzima cistationinagamma-liasa (CGL) modificada, esta

no incluye una sustitución de Ácido Glutámico (E) por Ácido Aspártico en la posición 119 (E119D). De hecho, el documento D1 no presenta ninguna sugerencia concreta que pudiera dirigir a la persona normalmente versada en la materia a una enzima con las características técnicas señaladas en la nueva reivindicación 1.

Sobre el efecto técnico de la invención

Una vez establecida la diferencia entre la materia reclamada y la divulgación del arte previo más cercano, me permito referirme a los efectos técnicos asociados.

Tal como puede observarse en los ensayos del ejemplo 4, el resultado del tratamiento de ratones con hiperhomocisteínamia con la variante reclamada (Mutante 3) presenta resultados mejorados en comparación con otras variantes. De este modo, la presente solicitud presenta evidencia de que la administración de la variante reivindicada permitió rescatar por completo a las crías de ratón $cbs^{-/-}$ de la letalidad neonatal (ver FIG.5 de la solicitud), mientras que el tratamiento con una de las enzimas de la técnica anterior (que presentan las sustituciones E59I, S63L, L91M, **R119A**, K268R, T311G, E339V, I353S) únicamente mejoraron la supervivencia, pero no la rescataron por completo (ver Figura 3 de la solicitud).

D1 no presenta motivación que lleve a la persona normalmente versada en la materia a la invención

De acuerdo con todo lo anterior, es evidente que la materia reclamada no solo presenta diferencias con el documento D1, sino que estas diferencias están relacionadas con un efecto técnico mejorado. Estas diferencias no son sugeridas por este documento.

Es más, teniendo en cuenta que D1 enseña que se prefieren los aminoácidos que aumentan la hidrofobicidad en la posición 119, una persona experta en la técnica no habría tenido ninguna motivación para incorporar específicamente ácido aspártico en la posición 119, por lo tanto, D1 no solo no acerca a la persona normalmente versada

a la invención sino que la aleja de la misma. Asimismo, D1 no proporciona ninguna motivación para generar variantes con selectividad para homocisteína y homocistina.

Por lo tanto, queda claro que D1 no presenta ninguna enseñanza o siquiera sugerencia que le indique a la persona normalmente versada en la materia cómo llegar a las enzimas de la invención, y tampoco sugiere el efecto técnico asociado a la misma.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que D1 no proporciona indicaciones claras que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ninguna enseñanza directa sobre la sustitución de ácido aspártico en la posición 119, es evidente que el objeto reivindicado no puede considerarse obvio y, por lo tanto, cumple con los requisitos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. Conclusión

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

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La materia reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio es susceptible de patentabilidad;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

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

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

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintiún (21) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

1. Una enzima cistationina- γ -liasa (CGL) aislada y modificada que comprende las siguientes sustituciones en posiciones relativas a 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 comprenden 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;
2. La enzima de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enzima modificada comprende una secuencia al menos en un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 1.
3. La enzima de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las sustituciones comprenden E59I, S63L, L91M, R119D, K268R, T311G, E339V e I353S en relación con la secuencia de aminoácidos de CGL humana nativa como se muestra en SEQ ID NO: 1.
4. La enzima de acuerdo con la reivindicación 1, en la enzima modificada tiene una secuencia de acuerdo con SEQ ID NO: 37.
5. La enzima de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la enzima modificada se acopla a al menos un polietilenglicol (PEG).
6. La enzima de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enzima modificada se acopla a al menos un PEG mediante uno o más residuos de lisina.
7. Una composición que comprende la enzima cistationina- γ -liasa (CGL) modificada aislada de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición está a pH fisiológico.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde la enzima cistationina- γ -liasa (CGL) modificada aislada presenta una k_{cat}/K_M para la hidrólisis de homocisteína mayor que la enzima CGL humana de tipo silvestre.
9. La composición de la reivindicación 7, en donde la enzima cistationina- γ -liasa (CGL) modificada aislada presenta una k_{cat}/K_M para la hidrólisis de homocisteína de aproximadamente $11,9 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ a pH 7,3 y 37 ° C.

10. La composición de la reivindicación 7, en donde la enzima cistationina-γ-liasa (CGL) modificada aislada presenta una k_{cat}/K_M para la hidrólisis de homocisteína aproximadamente 60 veces mayor que la CGL humana de tipo silvestre.
11. La composición de la reivindicación 7, en donde la enzima cistationina-γ-liasa (CGL) modificada aislada presenta una k_{cat}/K_M para la hidrólisis de homocistina de aproximadamente $18,8 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ a pH 7,3 y 37°C .
12. La composición de la reivindicación 7, en donde la enzima cistationina-γ-liasa (CGL) aislada y modificada muestra una k_{cat}/K_M para la hidrólisis de homocisteína de aproximadamente $11,9 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ a pH 7,3 y 37°C y muestra una k_{cat}/K_M para la hidrólisis de homocistina de aproximadamente $18,8 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ a pH 7,3 y 37°C .
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde la enzima cistationina-γ-liasa (CGL) modificada aislada carece de una metionina N-terminal.
14. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la enzima de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
15. El ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el ácido nucleico se optimiza por codones para la expresión en bacterias, hongos, insectos, o mamíferos.
16. El ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 15, en donde las bacterias son *E. coli*.
17. El ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el ácido nucleico comprende una de las SEQ ID NO: 64-66.
18. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17.
19. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17.
20. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la célula huésped es una célula bacteriana, una célula fúngica, una célula de insectos o una célula de mamíferos.
21. Una composición farmacéutica que comprende la enzima de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-6 o un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0012484
Recibo: 21-124537
Fecha: 13/12/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 614679
CUS: 1243381584

Patente PCT
DISMINUCIÓN DE HOMOCISTEÍNA MEDIADA POR ENZIMAS HUMANAS PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON HIPERHOMOCISTEINEMIA Y HOMOCISTINURIA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680