

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

Señores

**CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA Y BIOMEDICINA SPA,
FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ - UNIVERSIDAD DE FORTALEZA**

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE BOVINA RECOMBINANTE, COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE Y MÉTODO PARA INDUCIR SUPEROVULACIÓN Y SINCRONIZACIÓN DEL CELO EN BOVINOS UTILIZANDO DICHA HORMONA".

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CL2019/050040.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: CL 1347-2018 18 de mayo de 2018.

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

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de generar una nueva hormona folículo estimulante (FSH) recombinante, mejorada y con mayor vida media, reduciendo así el número de inyecciones y el costo asociado a esto.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una secuencia polinucleotídica sintética que codifica una FSH bovina recombinante de cadena simple, que comprende un primer polinucleótido que codifica la subunidad beta de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus* de secuencia SEC ID No. 1, o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta; un segundo polinucleótido que codifica la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus* de secuencia SEC ID No. 2 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta; y un tercer polinucleótido que enlaza dichos primer y segundo polinucleótidos, el cual codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID No. 3 o una variante. La solicitud también proporciona la construcción genética que incluye estas secuencias, las células transformadas con las mismas y la composición farmacéutica que comprende dicha hormona folículo estimulante bovina recombinante de cadena simple.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 3 de diciembre de 2020, bajo el radicado N° NC2020/0015243.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE BOVINA RECOMBINANTE (rFSH) DE CADENA SIMPLE Y UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LA COMPRENDE".

3.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es conciso, debido a que, comprende múltiples reivindicaciones independientes (reivindicaciones 1, 5, 7, 9 y 13) que reclaman una secuencia polinucleotídica sintética que codifica una hormona folículo estimulante bovina recombinante (rFSH), un vector de expresión que codifica dicha secuencia polinucleotídica, una célula transducida que comprende el vector y expresa la rFSH, una secuencia polipeptídica sintética de la rFSH bovina y, un método de para obtener la rFSH. Se sugiere a los solicitantes revisar las relaciones entre las reivindicaciones y ajustar la dependencia de las mismas, teniendo en cuenta que solo debe existir una reivindicación independiente por categoría inventiva y las demás modalidades deben presentarse como reivindicaciones dependientes.

- La reivindicación 1 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama una secuencia polinucleotídica sintética que codifica una hormona folículo estimulante bovina recombinante de cadena simple, caracterizada porque comprende un primer y segundo polinucleótido que codifica la subunidad beta y alfa de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus*, y un tercer polinucleótido que enlaza dichos primer y segundo polinucleótidos, el cual codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana, donde dichos fragmentos comprenden una secuencia SEC ID No. 1, 2 y 3 respectivamente, o *"una variante de la misma con al menos 85% de identidad"* con las secuencias descritas; sin embargo, dicho porcentaje de identidad contempla un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y, además, dicha caracterización no permite establecer la estructura precisa de las variantes allí incluidas. Se sugiere a los solicitantes, eliminar la referencia a porcentajes de identidad, y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las secuencias de ácidos nucleicos exploradas (con su respectivo SEQ ID NO.), conforme con lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 5, 7, 8 y 13 no presentan sustento en la descripción, ya que, la expresión *"o una variante de la misma con al menos 85% de identidad"* para caracterizar las secuencias de ácidos nucleicos que comprenden los fragmentos de la secuencia polinucleotídica de la rFSH, incluye en su alcance un sinnúmero de moléculas todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y, además, dicha caracterización no permite establecer la estructura precisa de las variantes allí incluidas. Se sugiere a los solicitantes eliminar la referencia a porcentajes de identidad



Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

de las reivindicaciones señaladas, con el fin de restringir la materia reclamada a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud.

- La reivindicación 9 no es clara y no presenta sustento en la descripción, ya que, reclama una secuencia polipeptídica sintética que codifica una hormona folículo estimulante bovina recombinante, caracterizada porque comprende un primer y segundo polipéptido que codifica la subunidad beta y alfa de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus*, y un tercer polipéptido que enlaza dichos primer y segundo polipéptidos, que es una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana, donde dichos fragmentos comprenden una secuencia SEC ID No. 5, 6 y 7 respectivamente, o *“una variante de la misma con al menos 85% de identidad”* con las secuencias descritas; sin embargo, dicho porcentaje de identidad contempla un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y, además, dicha caracterización no permite establecer la estructura precisa de las variantes allí incluidas. Se sugiere a los solicitantes, eliminar de la reivindicación señalada la referencia a porcentajes de identidad y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las secuencias de aminoácidos exploradas en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 9 no es clara porque, incluye el término *“al menos”*, el cual es impreciso y no permite distinguir con exactitud la cantidad de sitios N-glicosidados, además, de acuerdo con la descripción el polipéptido sintético rFSH posee un total de seis sitios potenciales de N-glicosilación, cuatro de estos son endógenos, mientras que los dos restantes se incorporan como parte de la secuencia espaciadora o linker que une a las cadenas alfa y beta. Se sugiere a los solicitantes realizar las aclaraciones pertinentes, y sustituir el termino señalado por uno preciso o concreto.
- Las reivindicaciones 1, 5, 7, 9, 13 a 15 y 20 no son claras porque, incluyen la expresión *“simple cadena”*, sin embargo, la forma correcta para la sintaxis en idioma castellano corresponde a *“cadena simple”*. Se sugiere a los solicitantes realizar las correcciones pertinentes.

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

3.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido, el capítulo descriptivo no divulga de manera suficiente cualquier variante de un primer y segundo polinucleótido que codifica la subunidad beta y alfa de la FSH de *Bos taurus*, y un tercer polinucleótido que enlaza dichos primer y segundo polinucleótidos, el cual codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana, donde dichos fragmentos comprenden *“al menos 85% de identidad”* con las secuencias polinucleotídicas de las SEQ ID No. 1, 2 y 3. Asimismo, la descripción tampoco divulga de manera suficiente cualquier variante de un polipéptido que comprenda *“al menos 85% de identidad”* con las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID No. 5, 6 y 7.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia mediante pruebas técnicas, para:

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

- (i) Una secuencia polinucleotídica sintética que codifica una hormona folículo estimulante bovina recombinante de cadena simple de la SEQ ID No. 4, caracterizada porque comprende: un primer polinucleótido que codifica la subunidad beta de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus* de secuencia SEC ID No. 1; un segundo polinucleótido que codifica la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus* de secuencia SEC ID No. 2; y, un tercer polinucleótido que enlaza dichos primer y segundo polinucleótidos, el cual codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID No. 3.
- (ii) Una secuencia polipeptídica sintética de una hormona folículo estimulante bovina recombinante de cadena simple de la SEQ ID No. 8, caracterizada porque comprende: un primer polipéptido que codifica la subunidad beta de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus* de secuencia SEC ID No. 5; un segundo polipéptido que codifica la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante de *Bos taurus* de secuencia SEC ID No. 6; y, un tercer polipéptido que enlaza dichos primer y segundo polipéptidos, que es una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID No. 7, que comprende dos sitios de N-glicosilación.

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

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP2732824	“Compositions and methods for increasing reproduction performance in non human mammals using alpha-beta-linked follicle stimulating hormone”	21 de mayo de 2014
D2	WO2009073574	“Activity of recombinant equine follicle stimulating hormone”	11 de junio de 2009

D1¹ divulga métodos y composiciones para aumentar el rendimiento reproductivo en mamíferos no humanos mediante una hormona estimulante del folículo recombinante biológicamente activa (rFSH). Además, se refiere a métodos para aumentar la ovulación, o la producción de embriones, o embarazos en mamíferos no humanos, en particular, en ungulados tales como bovinos o equinos empleando rFSH (Resumen).

D2² divulga métodos para producir análogos de FSH recombinantes biológicamente activos y métodos para aumentar la reproducción en mamíferos, equinos, vacas y otros ungulados empleando los análogos de FSH recombinantes. También proporciona métodos para producir FSH recombinante de cadena sencilla biológicamente activa. Dichos análogos de FSH recombinantes aumentan la superovulación, el desarrollo

¹<https://patents.google.com/patent/EP2732824A1/en?q=EP2732824>
²<https://patents.google.com/patent/WO2009073574A1/en?q=WO2009073574>
Página 4 de 12

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

folicular, el desarrollo embrionario y la eficiencia reproductiva en mamíferos, equinos, vacas y otros ungulados.

5. Examen de Patentabilidad

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

5.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 9 (NC2020/0015243 del 3 de diciembre de 2020) se refiere a: *“Una secuencia polipeptídica sintética de una hormona folículo estimulante bovina recombinante de simple cadena, CARACTERIZADA porque comprende: (i) un primer polipéptido que codifica la subunidad beta de la hormona folículo estimulante de Bos taurus de secuencia SEC ID No. 5, o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta; (ii) un segundo polipéptido que codifica la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante de Bos taurus de secuencia SEC ID No. 6 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta; y (iii) un tercer polipéptido que enlaza dichos primer y segundo polipéptidos, que es una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID No. 7 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta, que comprende al menos 2 sitios de N-glicosilación”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una secuencia polipeptídica sintética de una hormona folículo estimulante bovina recombinante de cadena simple, que comprende: (i) un primer polipéptido de la subunidad beta de la FSH de secuencia al menos 85% de identidad con la secuencia SEC ID No. 5; (ii) un segundo polipéptido de la subunidad alfa de la FSH de secuencia al menos 85% de identidad con la secuencia SEC ID No. 6; y (iii) un tercer polipéptido que enlaza dichos primer y segundo polipéptidos, que es una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia al menos 85% de identidad de secuencia SEC ID No. 7.	Un análogo de FSH recombinante bovino, que comprende un polipéptido de subunidad alfa y un polipéptido de subunidad beta de FSH bovino, unidos covalentemente por un conector peptídico que comprende la secuencia G ₄ S, donde la rFSH comprende una secuencia con al menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 3 (Pág. 13, Reivs. 7, 10 y 11).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente, las características esenciales de la secuencia polipeptídica sintética de una hormona folículo estimulante bovina recombinante de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que se refiere a métodos y composiciones para aumentar el rendimiento reproductivo en mamíferos no humanos mediante una hormona estimulante del folículo recombinante biológicamente activa (rFSH) (Pág. 2, Párr. [0008]), donde dicha hormona es un análogo de FSH recombinante bovino, que comprende un polipéptido de subunidad alfa y un polipéptido de subunidad beta de FSH bovino, unidos covalentemente por un conector peptídico (Pág. 13, Reiv. 7). En particular, la rFSH divulgada en D1 comprende una secuencia con al menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 3 y donde el conector peptídico comprende la secuencia G₄S que puede repetirse varias veces (Pág. 13, Reivs.



Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

10 y 11; Pág. 5, Párr. [0042]). Se evidencia que la secuencia correspondiente a la subunidad beta de la rFSH de la solicitud (SEQ ID NO: 5) se encuentra contenida en la secuencia de la SEQ ID NO: 3 de la rFSH de D1, y presenta 99,22% de identidad, como se muestra en el alineamiento No. 1. De igual manera, se evidencia que la secuencia correspondiente a la subunidad alfa de la rFSH de la solicitud (SEQ ID NO: 6) presenta 100% de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 3 de la rFSH de D1, como se muestra en el alineamiento No. 2. Finalmente, se evidencia que el péptido enlazador de las subunidades alfa y beta de la solicitud presenta 100% de identidad con el péptido enlazador de la secuencia G₄S de D1, como se muestra en el alineamiento No. 3. Por lo tanto, se concluye que la materia de la reivindicación 9 no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

EP_2732824_SEQ_3	MKSVQFCFLFCCWRAICCRSCELTNITITVEKEECGFCISINTTWCAGYCYTRDLVYRDP	60
NC20200015243_5	MKSVQFCFLFCCWRAICCRSCELTNITITVEKEECGFCISINTTWCAGYCYTRDLVYRDP	60

EP_2732824_SEQ_3	ARNPIQKTCTFKELVYETVKVPGCAHHADSLYTPVATECHCSKCDSDSTDCTVRGLGPS	120
NC20200015243_5	ARNPIQKTCTFKELVYETVKVPGCAHHADSLYTPVATECHCSKCDSDSTDCTVRGLGPS	120

EP_2732824_SEQ_3	YCSFREIKESSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPDGEFTMQGCPECKLKENKYFS	180
NC20200015243_5	YCSFREIKE-----	129

EP_2732824_SEQ_3	KPDAPIYQCMGCCFSRAYPTPARSKKTMVLPKNITSEATCCVAKAFTKATVMGNVRVENH	240
NC20200015243_5	-----	129
EP_2732824_SEQ_3	TEHCSTCYHKS	253
NC20200015243_5	-----	129

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: EP_2732824_SEQ_3	100.00	99.22
2: NC20200015243_5	99.22	100.00

Alineamiento No. 1: Entre la subunidad beta de la FSH recombinante bovina SEQ ID NO: 5 de la solicitud y, la rFSH de la SEQ ID NO: 3 de D1. Se evidencia un 99,22% de identidad entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

EP_2732824_SEQ_3	MKSVQFCFLFCCWRAICCRSCELTNITITVEKEECGFCISINTTWCAGYCYTRDLVYRDP	60
NC20200015243_6	-----	0
EP_2732824_SEQ_3	ARNPIQKTCTFKELVYETVKVPGCAHHADSLYTPVATECHCSKCDSDSTDCTVRGLGPS	120
NC20200015243_6	-----	0
EP_2732824_SEQ_3	YCSFREIKESSSSKAPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPDGEFTMQGCPECKLKENKYFS	180
NC20200015243_6	-----FPDGEFTMQGCPECKLKENKYFS	23

EP_2732824_SEQ_3	KPDAPIYQCMGCCFSRAYPTPARSKKTMVLPKNITSEATCCVAKAFTKATVMGNVRVENH	240
NC20200015243_6	KPDAPIYQCMGCCFSRAYPTPARSKKTMVLPKNITSEATCCVAKAFTKATVMGNVRVENH	83

EP_2732824_SEQ_3	TEHCSTCYHKS-----	253
NC20200015243_6	TEHCSTCYHKS-----	105

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: EP_2732824_SEQ_3	100.00	100.00
2: NC20200015243_6	100.00	100.00

Alineamiento No. 2: Entre la subunidad alfa de la FSH recombinante bovina SEQ ID NO: 6 de la solicitud y, la rFSH de la SEQ ID NO: 3 de D1. Se evidencia un 100% de identidad entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

EP_2732824_Linkers	-----GGGGS-----	5
NC20200015243_7	GSSGGGGNGGGSSGGSSGGSSGGSSGG	32

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: EP_2732824_Linker	100.00	100.00
2: NC20200015243_7	100.00	100.00

Alineamiento No. 3: Entre el péptido enlazador (SEQ ID NO: 7) de la subunidad alfa y beta de la FSH recombinante bovina de la solicitud y, el enlazador peptídico G₄S de D1. Se evidencia un 100% de identidad entre las secuencias.

Adicionalmente, D1 también divulga composiciones que comprenden el análogo rFSH, y métodos para aumentar el rendimiento reproductivo en un mamífero no humano, donde dicho análogo de rFSH se administra a dicho mamífero después de la sincronización de folículos, en una sola administración en un rango de dosis de 1µg y 2mg (Pág. 2, Párr. [0008 y 0009]; Págs. 5 y 6 Párrs. [0050 a 0057]; Pág. 13, Reiv. 1 a 4)

Las reivindicaciones dependientes 20 a 24 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0015243 del 3 de diciembre de 2020) se refiere a: *“Una secuencia polinucleotídica sintética que codifica una hormona folículo estimulante bovina recombinante de simple cadena, CARACTERIZADA porque comprende: (i) un primer polinucleótido que codifica la subunidad beta de la hormona folículo estimulante de Bos taurus de secuencia SEC ID No. 1, o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta; (ii) un segundo polinucleótido que codifica la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante de Bos taurus de secuencia SEC ID No. 2 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta; y (iii) un tercer polinucleótido que enlaza dichos primer y segundo polinucleótidos, el cual codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID No. 3 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad de secuencia con esta”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una secuencia polinucleotídica sintética que codifica una FSH bovina recombinante de cadena simple, que comprende:		
(i) un primer polinucleótido que codifica la subunidad beta de la FSH de <i>Bos taurus</i> de secuencia SEC ID No. 1, o una variante de la misma con al menos 85% de identidad;	Un análogo de FSH bovina recombinante de cadena simple, que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 4 , la cual comprende una secuencia de la subunidad beta de FSH bovino, una secuencia de la subunidad alfa de FSH bovino y un enlazador que une de manera covalente las subunidades beta y alfa de FSH bovina (Pág. 5, Párrs. [0041 a 0043]; Fig. 2),	Una molécula de ácido nucleico que codifica un análogo de la hormona folículo estimulante equina recombinante de cadena sencilla (eFSH), que comprende una secuencia que codifica la subunidad alfa y beta de FSH, unidas de manera covalente por una secuencia que codifica un péptido conector (Pág. 7, Párr. [0015]; Pág. 21, Reiv. 1 a 8)
(ii) un segundo polinucleótido que codifica la subunidad alfa de la FSH de <i>Bos taurus</i> de secuencia SEC ID No. 2 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad; y		
(iii) un tercer polinucleótido que enlaza dichos primer y segundo polinucleótidos, el cual codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10		



Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

humana de secuencia SEC ID No. 3 o una variante de la misma con al menos 85% de identidad.		
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga métodos y composiciones para aumentar el rendimiento reproductivo en mamíferos no humanos mediante una hormona estimulante del folículo recombinante biológicamente activa (rFSH) (Pág. 2, Párr. [0008]), donde dicha hormona es un análogo de FSH bovino recombinante, que comprende una secuencia de la subunidad alfa y una secuencia de la subunidad beta de FSH bovino, unidos covalentemente por un conector peptídico (Pág. 13, Reiv. 6). Dicha FSH bovina recombinante de cadena simple, comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 4 (Pág. 5, Párrs. [0041 y 0043]; Fig. 2). Como se evidencia en el alineamiento No. 4 y 5, la SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud presentan 78.81% y 79.38% de identidad respectivamente, con la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID NO: 4 de la rFSH de D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
EP_2732824_A1_4 atgaagtctgtccagtctgtttccttttctgttgctggagagcaatctgctgcagaagc 60
NC20200015243_1 atgaaatctgtccaattttgtttcctcttctgtgctgctggcgggctatctgttcaggagt 60
*****
EP_2732824_A1_4 tgcgagctgaccaacatcaccatcacggtggagaaagaggaatgtggcttctgcataagc 120
NC20200015243_1 tgcgaactcactaatatcactataacagtcgagaaagaagaatgtggattttgtattagc 120
*****
EP_2732824_A1_4 atcaacaccacgtggtgtgcaggctactgctacaccgggacttgggtgtacagggaccca 180
NC20200015243_1 attaacactacttgggtgcgaggatattgttacacaagggaatttgggtgtacagagaccca 180
*****
EP_2732824_A1_4 gcaaggcccaatatccagaaaacgtgtaccttcaaggagctgggtctacgagacggtgaaa 240
NC20200015243_1 gccgcgccaaacattcaaagacttgtacgttcaaagaattgggtgtatgagaccgtgaag 240
*****
EP_2732824_A1_4 gtgcctggctgtgtctcaccatgcagactccctgtacacgtacccagtagccactgaatgt 300
NC20200015243_1 gtgcctggatgcgcacaccatgctgactccctgtatacatacccgtagccactgaatgc 300
*****
EP_2732824_A1_4 cactgcagcaagtgcgacagcgacagcactgactgcaccgtgagaggcctggggcccgagc 360
NC20200015243_1 cactgtggaaaatgcgactccgactctaccgattgactgtcagaggacttggaccctca 360
*****
EP_2732824_A1_4 tactgtctcttcagggaaatcaaagaatcctcttccctcaaaggccctcccccgagcctt 420
NC20200015243_1 tactgtctatttagggaaatcaaagaa----- 387
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: EP_2732824_A1_4	100.00	78.81
2: NC20200015243_1	78.81	100.00

Alineamiento No. 4: Entre la secuencia de polinucleótidos de la subunidad beta de la FSH recombinante bovina SEQ ID NO: 1 de la solicitud y, la secuencia de ácidos nucleicos (SEQ ID NO: 4) de la rFSH de D1. Se evidencia un 78.81% de identidad entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
EP_2732824_A1_4 ccaagtccatcccgactcccggggccctcggacaccccgatcctcccacaatttcctgat 480
NC20200015243_2 -----tttcggat 9
*****
EP_2732824_A1_4 ggagagtttacaatgcagggtgtcctgaatgcaagctaaaagaaaacaatacttctcc 540
NC20200015243_2 ggcaattcacaatgcagggtgtcctgaatgtaactgaaggaaaacaagtatttctct 69
*****
EP_2732824_A1_4 aagccagatgctccaatctatcagtgcattgggtgtgcttctccagggcatacccccact 600
NC20200015243_2 aagcctgacgccccaatctatcagtgtatgggctgtgtttttccagagcttacccaaca 129
*****
EP_2732824_A1_4 ccagcgagggtctaagaagacaatgttgggtcccaagaacatcacctcggaagctacatgc 660
NC20200015243_2 cccgctagggtctaagaaaactatgttgggtgccgaaaaatatcacatctgaagcaactgt 189
*****
EP_2732824_A1_4 tgtgtggccaaagcatttaccaaggccacagtgtatgggaaatgtcagagtggagaaccac 720
NC20200015243_2 tgcgtggctaaagcgtttactaaggctacagtgtatgggaaacgtaagagttgaaaaccac 249
*****
```



Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

EP_2732824_A1_4 accgagtgcactgcagcacttgttattatcacaaatcctaa----- 762
NC20200015243_2 acagaatgccattgctctacctgttactaccataagtccggggggggccaccatcaccac 309
** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *

EP_2732824_A1_4 ----- 762
NC20200015243_2 caccattga 318

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: EP_2732824_A1_4	100.00	79.38
2: NC20200015243_2	79.38	100.00

Alineamiento No. 5: Entre la secuencia de polinucleótidos de la subunidad alfa de la FSH recombinante bovina SEQ ID NO: 2 de la solicitud y, la secuencia de ácidos nucleicos (SEQ ID NO: 4) de la rFSH de D1. Se evidencia un 79.38% de identidad entre las secuencias.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la rFSH bovina divulgada en D1, consiste en que la hormona folículo estimulante bovina recombinante de la solicitud comprende secuencias de polinucleótidos con al menos 85% de identidad con las secuencias de las SEQ ID NOs: 1 y 2 que codifican las subunidades alfa y beta de FSH, además, la secuencia que codifica el enlazador de las subunidades alfa y beta, corresponde a una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID No. 3 o una variante con al menos 85% de identidad.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la solicitud no presenta pruebas técnicas para todas las posibles variantes estructurales que comprendan hasta un 85% de identidad con las secuencias de referencia que codifican la subunidad alfa y beta de la FSH bovina, y el enlazador. En consecuencia, no es posible correlacionar las pruebas técnicas asociadas a una secuencia de polinucleótidos sintética que codifica una hormona folículo estimulante bovina recombinante de SEQ ID NO: 4 que comprende: (i) un primer polinucleótido que codifica la subunidad beta de la hormona folículo estimulante de secuencia SEC ID No. 1; (ii) un segundo polinucleótido que codifica la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante de secuencia SEC ID No. 2; y (iii) un tercer polinucleótido que codifica una secuencia espaciadora derivada de la keratina 10 humana de secuencia SEC ID NO: 3; con cualquiera de las posibles alternativas estructurales 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 rFSH bovina conocida en D1 con el fin de obtener una FSH recombinante alternativa?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga metodologías para la obtención de una hormona folículo estimulante recombinante de cadena simple, mediante técnicas de ADN recombinante, donde la secuencia de nucleótidos que codifica la subunidad alfa se inserta en marco en el extremo 3' de la subunidad beta de la hormona folículo estimulante equina (eFSH) empleando mutagénesis por PCR de extensión solapada. El péptido carboxilo terminal que lleva los oligosacáridos con O-ligandos se emplean como enlazador con las subunidades dispuestas en tándem, de modo que la subunidad beta es N-terminal con respecto a la subunidad alfa. El constructo de cadena sencilla se inserta en un vector y se transfecta en células de ovario de hámster chino (CHO), dando como resultado un polipéptido eFSH de cadena sencilla, que se aísla y purifica (Pág. 14, Párr. [0044]; Pág. 15, Párr. [0045]; Ej. 1; Pág. 21, Reivs. 8 a 10).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, seguiría las metodologías divulgadas en D2, para obtener una FSH recombinante como la divulgada en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

Las reivindicaciones dependientes 5 a 8, 13 y 16 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la hormona folículo estimulante bovina recombinante de cadena simple de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP2732824	9 y 20 a 24	Novedad
		1, 5 a 8, 13, 16 a 19	Nivel inventivo
D2	WO2009073574	1, 5 a 8, 13, 16 a 19	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, los solicitantes modifican el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad						
NC2020/0015243		1°	X	2°		3°		Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)						
PCT/CL2019/050040		16 de mayo de 2019						
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
18 de mayo de 2018				X				
Solicitante								
CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA Y BIOMEDICINA SPA, FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ - UNIVERSIDAD DE FORTALEZA								
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:								
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA								
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 24				
Palabras clave utilizadas				bovine Follicle Stimulating Hormone, FSH, single-chain, recombinant, FSH alpha and beta subunit, <i>Bos taurus</i> , human keratin 10, SEQ ID NOs: 1 – 8, ungulate superovulation, ungulates estrus synchronization.				
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 14/59, A61K 38/24				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)								
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	CO 99045916	21/07/1999	-	-			A	
	CO 08075688	22/07/2008	-	-			A	
ISA	EP2732824	16/11/2012	9 y 20 a 24 SEQ ID NO: 5, 6 y 7	Pág. 13, Reivs. 1 a 4, 6, 7, 10 y 11; Pág. 2, Párr. [0008]; Pág. 5, Párr. [0042]; Pág. 2, Párr. [0008 y 0009]; Págs. 5 y 6 Párrs. [0050 a 0057]; Pág. 5, Párrs. [0041 a 0043]; Fig. 2; SEQ ID NO: 3 y 4.			X	
			1, 5 a 8, 13 y 16 a 19				Y	
	WO200158493	18/08/2001	-	-			A	
	WO2009081170	02/07/2009	-	-			A	
	Qian, W., et al.	01/12/2009	-	-			A	
	Dirnberger, D., et al.	20/12/2001	-	-			A	
	Li, H, et al.	01/12/2016	-	-			A	
Sugahara, T., et al.	20/12/1996	-	-			A		
The Lens	EP0404458	04/03/1992	-	-			A	
	US20020165146	07/11/2002	-	-			A	
	WO2008098169	02/10/2008	-	-			A	
	WO2009073574	11/06/2009	1, 5 a 8, 13 y 16 a 19	Pág. 14, Párr. [0044]; Pág. 15, Párr. [0045]; Ej. 1; Pág. 21, Reivs. 1 a 10.			Y	
	WO2014076231	22/05/2014	-	-			A	
	WO2014079384	30/05/2014	-	-			A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Qian, W., et al. (2009). Expression of bovine follicle-stimulating hormone subunits in a <i>Hansenula polymorpha</i> expression system increases the secretion and bioactivity <i>in vivo</i> . <i>Protein Expression and Purification</i> . Vol. 68, No. 2, Págs. 183 – 189. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.pep.2009.07.008						
		Dirnberger, D., et al. (2001). Secretion of biologically active glycoforms of bovine follicle stimulating hormone in plants. <i>European Journal of Biochemistry</i> . Vol. 268, No. 16, Págs. 4570 – 4579. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02384.x						
		Li, H, et al. (2016). Production of biologically active recombinant goose FSH in a single chain form with a CTP linker sequence. <i>Molecular Biology Reports</i> . Vol. 44, No. 1, Págs. 11 – 17. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1007/s11033-016-4093-9						



Oficio N° 4071 de 15 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015243

	Sugahara, T., <i>et al.</i> (1996). Expression of biologically active fusion genes encoding the common alpha subunit and either the CGbeta or FSHbeta subunits: role of a linker sequence. <i>Molecular and Cellular Endocrinology</i> . Vol. 125, No. 1 - 2, Págs. 71 – 77. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207(96)03944-5
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o 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.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“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.	“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.
“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.	
Fecha del reporte de búsqueda: (04/03/2023)	

