

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

Señores
GENZYME CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “GENERACIÓN DE PAH HUMANA MEJORADA PARA EL TRATAMIENTO DE PKU GRAVE MEDIANTE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN DE GENES DIRIGIDA AL HÍGADO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/055917.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de octubre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/744,944 12 de octubre de 2018.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 10 de mayo de 2021 bajo el número NC2021/0006062, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de terapias contra la fenilcetonuria (PKU) basadas principalmente en la disminución de los niveles de Phe en sangre en ausencia de corrección de la función de la PAH.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea variantes mejoradas de hPAH y en una variante-1 (V1) concreta que contiene cuatro cambios de aminoácidos que dan como resultado una estabilidad de la proteína y una actividad enzimática mejoradas en comparación con la hPAH endógena.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de mayo de 2021 bajo el número NC2021/0006062.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal a) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1, 10 y 11 no se considera una invención, toda vez que, reclama cualquier polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) variante o cualquier ácido nucleico aislado que lo codifique en donde, dicha molécula, no se define de manera precisa ya sea por su secuencia de aminoácidos o de nucleótidos ya que, el preámbulo refiere de manera opcional dos, tres o cuatro sustituciones y/o secuencias de referencia. Por lo anterior, la reivindicación contempla cualquier variante incluso aquellas que pueden surgir por mutaciones espontáneas de manera natural que puedan ser aisladas y que no se consideran una invención.

5. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 23 y 24 no es patentable, toda vez que, reclama un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que comprende administrar al individuo el polipéptido de PAH variante y, dicho proceso terapéutico se encuentra exceptuado de patentabilidad.

6. De la solicitud de patente

6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "VARIANTE DE LA FENILALANINA HIDROXILASA (PAH) QUE COMPRENDE LAS MUTACIONES M180T, K199P, S250P y G256A".

6.2. 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:

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un polipéptido variante que comprende *“una o más”* sustituciones de aminoácidos sin incluir ninguna secuencia de referencia ya que dichas SEQ ID NO: se refieren *“opcionalmente”* y, se contemplan estructuras *“al menos aproximadamente”* 80% idénticas con las secuencias incluidas y, dichos términos se consideran no limitativos ya que impiden precisar el alcance de la reivindicación e impiden establecer las opciones estructurales abarcadas, siendo que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles variantes estructurales dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos PAH explorados, esto se logra eliminando los términos imprecisos y sustituyendo los porcentajes de identidad por las opciones de secuencias exactas de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una variante de PAH con *“una o más”* sustituciones seleccionadas de hasta 54 opciones sin incluir una secuencia de referencia y algunas de las posibilidades incluso mencionan dos posibles modificaciones en una misma posición; Así mismo, el término *“uno o más”* además de impedir precisar las sustituciones contempladas para cada variante reclamada, incluye polipéptidos que comprenden simultáneamente todas las sustituciones mencionadas que no han sido explorados en la solicitud y que incluyen moléculas imposibles a nivel estructural para el caso de las sustituciones que se refieren a una misma posición como la G139A y la G139P. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos explorados, esto se logra eliminando los términos imprecisos e incluyendo las opciones de conjuntos de mutaciones de cada variante con respecto a una secuencia de aminoácidos particular de referencia de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 4, 7, 13 a 20, 22 y 25 no son claras porque, incluyen los términos *“opcionalmente”* e *“y/o”* en múltiples ocasiones y estas expresiones son no limitativas e impiden establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante eliminarlos de manera que pueda precisarse la modalidad particular reclamada.

La reivindicación 4 no es clara porque, se refiere a truncamientos en el extremo N-terminal y/o C-terminal que no son definidos apropiadamente por su ubicación con respecto a una secuencia de referencia, ya que dicha información se refiere como opcional. Se sugiere al solicitante incluir las modalidades referidas de manera precisa eliminando los términos optativos y señalando las posiciones a truncar con respecto a una secuencia de referencia.

Las reivindicaciones 5 y 6 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman una variante de PAH que comprende *“una o más”* sustituciones que pretenden definirse mediante la expresión: *“para eliminar los sitios potenciales de escisión de la proteasa”* que se considera un resultado a alcanzar y no define la estructura puesto que contempla cualquier estructura presente o futura que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las variantes exploradas, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos y los resultados a alcanzar por los conjuntos de sustituciones definidas por las posiciones con respecto a las secuencias de referencia de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 7 no es clara porque, se refiere a una proteína de fusión entre una variante de PAH y un polipéptido de direccionamiento hepático, un fragmento de este o glicoproteínas caracterizadas por su blanco de unión, pero no se refiere ninguna estructura para los polipéptidos o glicoproteínas y se hace alusión a *“fragmentos”* de estructura indeterminada que contemplan desde un único cualquier aminoácido, todos

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

los cuales no han sido explorados en la solicitud y no son funcionales para el direccionamiento o la unión a los blancos señalados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas de fusión exploradas, esto se logra definiendo apropiadamente los polipéptidos a fusionar de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 12 no es clara porque, se refiere a un ácido nucleico que es “*al menos*” 80% idéntico a la SEQ ID NO: 14 y, dicha expresión, es imprecisa e impide establecer la estructura de las variantes contempladas. Se sugiere al solicitante reemplazar los términos imprecisos y la caracterización mediante porcentajes de identidad por las opciones de secuencias de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 13 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un casete de expresión que comprende cualquier transgén unido a un promotor mTTR, cinco posibles potenciadores y dos posibles elementos 3', sin referir ninguna estructura de referencia para las regiones estructurales mencionadas, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier casete de expresión de cualquier transgén que comprenda cualquier tipo de estructura para de los elementos allí mencionados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes génicos explorados esto se logra incluyendo las características técnicas esenciales estructurales de la molécula que corresponden a su secuencia completa de nucleótidos o las secuencias de cada una de las regiones funcionales, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 13 a 21 y 25 no son claras porque, se refieren a moléculas que no tienen una relación estructural o funcional con el polipéptido reclamado en las reivindicaciones precedentes ya que, reclaman un casete genético, un vector que comprende el casete, una partícula rAAV que comprende el casete, una composición que comprende el casete o una célula que comprende el casete para la expresión de cualquier transgén en el hígado sin suministrar ninguna característica técnica esencial estructural de dichos productos. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones los productos que no se encuentren relacionados funcional o estructuralmente entre sí, o modificar la redacción de las reivindicaciones para incluir las características técnicas estructurales que permitan asociar los productos en un mismo concepto inventivo.

Las reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque, se refieren a dos objetos en una misma reivindicación ya que reclaman un casete o un vector de virus adenoasociado. Se recuerda al solicitante que únicamente debe reclamarse un único producto por reivindicación.

La reivindicación 16 no es clara porque, incluye los términos “*uno o más*” que son imprecisos e impiden establecer el número de las secuencias incluidas. Se sugiere al solicitante sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un vector rAAV que comprende cualquier promotor y menciona como características opcionales el tipo de promotor, el intrón, el polipéptido PAH codificado y, señala además que, el ácido nucleico codificante es optimizado de codones y se refiere a posibles mutaciones en el intrón “*para eliminar las secuencias ATG*” sin referir ninguna estructura para cada uno de los segmentos estructurales y haciendo referencia a la optimización o eliminación de secuencias sin relación con alguna estructura particular, por lo que, contempla cualquier alternativa estructural para la molécula todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores rAAV

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

explorados, esto se logra refiriendo la estructura del ácido nucleico o de cada uno de los segmentos estructurales de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 17 no es clara porque, menciona la expresión: “*ácido nucleico embutido*” la cual no se identifica como un término conocido en el campo técnico y parece obedecer a un error de traducción. Se sugiere sustituirlo por un término apropiado o reconocido en el campo técnico.

La reivindicación 18 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un vector autocomplementante que comprende opcionalmente dos secuencias de ácidos nucleicos que codifican cualquier polipéptido PAH y que se caracterizan porque “*la primera secuencia de ácido nucleico puede formar un par de bases intrahebra con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayor parte o la totalidad de su longitud*” o “*la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico se unen mediante una ITR de AAV mutada, en donde la ITR de AAV mutada comprende una delección de la región D y comprende una mutación de la secuencia de resolución terminal*” y, dichas expresiones, no caracterizan estructuralmente la primera o segunda secuencias ya que contemplan cualquier alternativa estructural que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores explorados, esto se logra caracterizando por sus secuencias completas la primera y segunda secuencias de ácidos nucleico, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 19 no es clara porque, se refiere a una particular AAV que comprende el vector y refiere de manera opcional varios serotipos para su cápside o pretende caracterizar la misma señalando que es “*diseñada mediante ingeniería genética*” y dicha expresión se refiere a su proceso de obtención y no se considera una característica técnica que la define. Se sugiere al solicitante referir únicamente las características técnicas esenciales de los productos reclamadas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 20 no es clara porque se refiere a una composición que comprende un polipéptido “*OAH*” pero dicha molécula no ha sido referida previamente en el capítulo reivindicatorio y parece contener errores tipográficos. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y aclaraciones necesarias.

La reivindicación 25 no es clara porque reclama un kit que comprende un polipéptido PAH variante, un ácido nucleico, un casete de expresión, un vector, una particular AAV, una composición y de manera opcional instrucciones de uso, tampones, excipientes farmacéuticamente aceptables, frascos, viles o jeringuillas pero, las instrucciones de uso no se consideran un componente de un kit porque no corresponden a un elemento o preparación individual que interaccione de manera verdadera y directa la molécula o composición que la comprende y en realidad hace referencia al uso de esta que no es patentable. Se sugiere al solicitante definir apropiadamente el kit reclamado eliminando cualquier elemento que se refiera a materia no patentable.

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

6.3. 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

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se reclama cualquier polipéptido de fenilalanina hidroxilasa variante (PAH) que comprenda cualquier sustitución de aminoácidos o cualquier combinación de sustituciones de aminoácidos, cualquier casete de expresión que codifique un transgén en una célula de hígado, cualquier vector que comprenda el casete, cualquier partícula de rAAV que comprenda el vector, cualquier composición que comprenda un polipéptido PAH, cualquier célula que comprende el casete y cualquier método para producir un PAH variante, pero, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para variantes de la enzima PAH humana SEQ ID NO: 3 que comprenden las sustituciones M180, K199, S250 y G256 en el dominio catalítico de la mencionada secuencia (Págs. 101 y 102) y para los casetes de expresión, células y composiciones que comprenden ácidos nucleicos que contienen un promotor de transtirretina de ratón (mTTR), un potenciador de mTTR endógeno, un ADNc que codifica la fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP), un intrón híbrido de la b-actina(CBA)/beta-globina de conejo y un sitio de poliadenilación (pA) de la hormona de crecimiento bovina (BGH) flanqueadas por ITRs de AAV2 que comprende una de cuatro secuencias de ADNc optimizadas de codones que codifican la hPAH humana (Págs. 90 a 135).

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2018, 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	Stokka, A. J., <i>The Journal of biological chemistry</i>	“Probing the Role of Crystallographically Defined/PredictedHinge-bending Regions in the Substrate-induced Global Conformational Transition and Catalytic Activation of Human Phenylalanine Hydroxylase by Single-site Mutagenesis*”	18 de junio de 2004

D1¹ divulga un análisis de la cinética en estado de equilibrio y el estado de transición conformacional global mediante resonancia de plasmón superficial y espectroscopia de fluorescencia intrínseca de triptófano de mutantes de sitios únicos de residuos clave del tetrámero de la enzima fenilalanina hidroxilasa humana (PAH) (Pág. 1, Resumen).

8. 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.

8.1. 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 4 (NC2021/0006062 del 10 de mayo de 2021) se refiere a: “Un polipéptido de PAH variante, en donde el

¹Stokka, A. J., Carvalho, R. N., Barroso, J. F., & Flatmark, T. (2004). Probing the role of crystallographically defined/predicted hinge-bending regions in the substrate-induced global conformational transition and catalytic activation of human phenylalanine hydroxylase by single-site mutagenesis. *The Journal of biological chemistry*, 279(25), 26571–26580. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400879200>

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

polipéptido de PAH variante comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un polipéptido de PAH variante, que comprende	Formas mutantes de la enzima PAH humana que comprenden (Pág. 26271, Resumen)
a) una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas entre G33A, G46A, G46P, G103A, G139A, G139P, G148A, G188A, G218A, G239A, G247A, G257A, G272A, G289A, G307A, G312A, G332A, G337A, G344A, G352A y G442A de un polipéptido de PAH humana natural.	Las mutaciones K113P, N223D, N426D, N32D, T427P y/o G33A/G33V (Pág. 26271, Resumen)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 4 no es nueva.

La reivindicación dependiente 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. 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 2 (NC2021/0006062 del 10 de mayo de 2021) se refiere a: “El polipéptido de PAH variante de la reivindicación 1, en donde la sustitución de aminoácidos comprende a) una o más de M180T, K199P, S250P y G256A, b) K199P, S250P y G256A; M180T, S250P y G256A; M180T, K199P y G256A; o M180T, K199P y S250P, o c) M180T, K199P, S250P y G256A. opcionalmente en donde el polipéptido de PAH variante además comprende H264P, G272A, G272P, P275L, P279Q, G272P y P275L, o las sustituciones de aminoácidos T323R y F327T, y/o el polipéptido PAH variante comprende una secuencia que es al menos aproximadamente 80% idéntico a o comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 3”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
El polipéptido de PAH variante que comprende:	Estructuras de diferentes estados conformacionales de la enzima fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH) dimérica doble truncada sin el ligando y formando el complejo ternario empleando los sustratos análogos 3-(2-tienil)-L-alanina y L-norleucina que comprenden (Pág. 26576, Col. Der., Párr. [3])
Una sustitución de aminoácidos comprende una o más de M180T, K199P, S250P y G256A	las mutaciones K113P, N223D, N426D, N32D, T427P y/o G33A/G33V (Pág. 26271, Resumen)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga dos estructuras de diferentes estados conformacionales de la enzima fenilalanina hidroxilasa humana (hPAH) dimérica doble truncada sin el ligando y formando el complejo ternario empleando los sustratos análogos 3-(2-tienil)-L-alanina y L-norleucina (Pág. 26576, Col. Der., Párr. [3]) cuyos análisis revelan el rol de la región bisagra correspondiente a los residuos 218 a 226 en los movimientos moleculares inducidos por el sustrato en el dominio catalítico (Pág. 26577, Col. Izq., Párr. [1])

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y la estructura divulgada en D1, consiste en que el polipéptido de la solicitud comprende una sustitución de aminoácidos M180T, K199P, S250P o G256A.

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

No se evidencia un efecto técnico asociado a una única y/o todas las mutaciones señaladas porque, la reivindicación no menciona una estructura de referencia para la enzima PAH sobre la cual se pueda identificar apropiadamente la mutación referida y, esto impide asociar las pruebas técnicas de la descripción que están referidas a las variantes de la PAH humana SEQ ID NO: 3 que comprenden las cuatro mutaciones M180T, K199P, S250P y G256A con cualquiera de las posibles moléculas de estructura indeterminada contempladas en el alcance de la reivindicación; Además, para el caso de la enzima PAH humana, las pruebas técnicas asociadas a las mutaciones M180T, K199P, S250P y G256A en solitario evidencian bajos niveles y actividad de la enzima PAH comparables a los de la enzima humana sin modificar indicando que ninguno de estos cambios genera mejora alguna (Figs. 9A-9C y 10A-10C), por lo que, no es posible establecer un efecto técnico asociado a las variantes de la enzima PAH humana que contienen una única de las mutaciones señaladas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo el polipéptido conocido en el documento D1 con el fin de proporcionar una estructura alternativa?

Sin embargo, el documento D1 ya refiere una fuerte correlación entre la actividad catalítica de la enzima PAH humana silvestre y los tetrámeros mutantes N32D, K113P, N223D y N426D en lo que respecta a la unión a L-fenilalanina según se evaluó mediante resonancia de plasmón superficial y espectroscopía de fluorescencia intrínseca del triptófano lo cual, demuestra que, el sustrato se une al sitio catalítico activo y dispara una serie de cambios estructurales a gran escala en el dominio catalítico que son transmitidos al dímero y tetrámero y se relacionan directamente al cambio conformacional del sitio de activación catalítica de la enzima. Además, señala que, los mutantes G33A/G33V y T427P no encajan en esta relación lo que indica una contribución más restricta de las bisagras al estado de transición global (Pág. 26579, Col. Der., Párr. [2]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a evaluar mutaciones puntuales en una enzima PAH humana como la del documento D1 y establecer su efecto sobre la actividad catalítica siguiendo las metodologías allí divulgadas, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona los ácidos nucleicos que codifican las variantes de la enzima PAH humana y los vectores que los comprenden (Pág. 26572, Col. Izq., Párr. [4]), los métodos para la purificación y expresión de la enzima PAH humana que comprenden el cultivo de células de *E. coli* transformadas con los vectores seguido por la purificación mediante cromatografía de exclusión de tamaño (Pág. 26572, Col. Izq., Párr. [5]), y una composición que contiene la PAH humana mutante, 1mM de L-fenilalanina, 0,5 mg/mL de albumina de suero bovino, 1mM de ditiotreitól, 0.04mg/ml de catalasa, 10 um de sulfato de amonio ferroso en 100mM de amortiguador HEPES (Pág. 26572, Col. Izq., Párr. [6])

Las reivindicaciones 3, 6 a 9, 12 a 22 y 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Stokka, A. J., <i>The Journal of biological chemistry</i>	4 y 5	Novedad
		2, 3, 6 a 9, 12 a 22 y 25	Nivel inventivo

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0006060		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/055917		11 de octubre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
12/10/2018				X					
Solicitante									
GENZYME CORPORATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1, 10 y 11	Art. 20	23 y 24	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				2 a 9, 12 a 22 y 25					
Palabras clave utilizadas				PHENYLALANINE HYDROXILASE, PAH, MUTATION, VARIANT					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 38/44, C12N 15/864				
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 NC2020/0010783	28/08/2020	-	-			A		
	CO NC2020/0010793	28/08/2020	-	-					
	CO NC2022/0011421	12/08/2022	-	-					
ISA CN EPO	CN106661591	10/05/2017	-	-			A		
	WO2018126112	05/07/2018	-	-					
		Stokka, A. J.,	01/04/2004	4 y 5 2, 3, 6 a 9, 12 a 22 y 25	(Pág. 26576, Col. Der., Párr. [3]) (Pág. 26271, Resumen) (Pág. 26577, Col. Izq., Párr. [1]) (Pág. 26579, Col. Der., Párr. [2]). (Pág. 26572, Col. Izq., Párr. [4]), (Pág. 26572, Col. Izq., Párr. [5]), (Pág. 26572, Col. Izq., Párr. [6])			X Y	
PATENTLEN S STN	US 2014/0200262	17/04/2014	SEQ ID NO. 3	SEQ ID NO: 189 (99,3%)			A		
	Jennings, I.	31/08/2000	-	-					
	Wang G. A.	13/02/2001	-	-					
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Stokka, A. J., Carvalho, R. N., Barroso, J. F., & Flatmark, T. (2004). Probing the role of crystallographically defined/predicted hinge-bending regions in the substrate-induced global conformational transition and catalytic activation of human phenylalanine hydroxylase by single-site mutagenesis. The Journal of biological chemistry, 279(25), 26571–26580. https://doi.org/10.1074/jbc.M400879200 Scriver, C. R., Waters, P. J., Sarkissian, C., Ryan, S., Prevost, L., Côté, D., Novak, J., Teebi, S., & Nowacki, P. M. (2000). PAHdb: a locus-specific knowledgebase. Human mutation, 15(1), 99–104. <a href="https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<99:AID-HUMU18>3.0.CO;2-P">https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<99:AID-HUMU18>3.0.CO;2-P Jennings, I., Cotton, R. & Kobe, B. Structural interpretation of mutations in phenylalanine hydroxylase protein aids in identifying genotype–phenotype correlations in phenylketonuria. Eur J Hum Genet 8, 683–696 (2000). https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200518							



Oficio N° 2164 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

	Wang G. A.; Gu P., Kaufman S. (2001) Mutagenesis of the regulatory domain ofphenylalanine hydroxylase. PNAS; Vol 98 N° 4 1537-1542 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 10.1073ypnas.031561698.
(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: (05/02/2024)	