

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18553 de 15 de octubre 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”

NÚMERO 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 17 de junio de 2024 bajo el número NC2021/0006060, 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 fenilketonuria (PKU) basadas principalmente en la disminución de los niveles de Phe en sangre en ausencia de corrección de la función de la fenilalanina hidroxilasa (PAH).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea variantes mejoradas de hPAH y 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 17 de junio de 2024 bajo el número NC2021/0006060.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

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

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0006060 el 17 de junio de 2024, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "CASETE QUE EXPRESA UNA VARIANTE DE LA FENILALANINA HIDROXILASA (PAH) QUE COMPRENDE LAS MUTACIONES M180T, K199P, S250P y G256A".

4.2. 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. (...)"

Las reivindicaciones 1 a 3 no son concisas porque, se presentan como reivindicaciones independientes, pero, se refieren a un mismo producto. Se sugiere al solicitante presentar una única reivindicación independiente por categoría inventiva de producto y, las demás, si corresponden a verdaderas modalidades, presentarlas como reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un vector que comprende un casete o a un casete de expresión que comprende cualquier transgén unido a un promotor mTTR y a cinco posibles potenciadores que pretenden ser caracterizados por sus nombres, sin referir ninguna secuencia de referencia para las regiones estructurales mencionadas, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles casetes de expresión que comprendan cualquier transgén y cualquier tipo de estructura para 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 nucleótidos de cada una de las regiones funcionales, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara porque, presenta errores tipográficos ya que, se refiere a potenciadores que comprenden "protorombinas" pero, dicho término no es conocido en el campo técnico y parece referirse a un potenciador de "protrombina". Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque, las expresiones: "potenciadores de protrombina modificados", "potenciadores modificados de alfa1- microbikunina" y "potenciador modificado de albúmina de ratón" no permiten definir la secuencia a la que se refieren y tampoco indican las modificaciones que contienen los potenciadores. Se sugiere al solicitante definir dichas regiones estructurales por sus secuencias de nucleótidos.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un casete de expresión que comprende cualquier transgén unido a un promotor mTTR y a cinco posibles potenciadores y dos posibles elementos 3', que pretenden ser caracterizados por sus nombres, sin referir ninguna secuencia de

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

referencia para dichas estructuras, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles casetes de expresión que comprendan cualquier transgén y cualquier tipo de estructura para 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.

La reivindicación 4 no es clara porque se refiere al promotor mTTR482 sin definir dicho elemento por su secuencia de nucleótidos. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes, esto es que de la sola lectura de las mismas deben identificarse todas las características técnicas esenciales de la invención, por lo que debe definirse el promotor por su SEQ ID NO de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 7 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un casete de expresión que, por definición corresponde a un polinucleótido, pero, pretende caracterizarlo por la expresión: *"codifica un polipéptido PAH"* que no define estructuralmente la molécula puesto que, menciona solamente uno de los cinco segmentos estructurales mínimos de la molécula y, no lo define ya que, no incluye ninguna secuencia biológica; además, se refiere al polipéptido codificado que es una estructura diferente al transgén que es un polinucleótido, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles polinucleótidos que codifiquen cualquier estructura para un polipéptido PAH. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes explorados, esto se logra definiéndolos por sus secuencias completas de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 8, 9, 11 a 13 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un casete de expresión, pero, no definen estructuralmente la molécula puesto que, mencionan solamente uno de los cinco segmentos estructurales mínimos de la molécula y, no lo definen ya que, no incluyen ninguna secuencia biológica; siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles polinucleótidos que codifiquen cualquier estructura para dichas regiones estructurales. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes explorados, esto se logra definiéndolos por sus secuencias completas de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 10 y 14 a 21 no son claras porque se refieren a fragmentos estructurales del casete de expresión que pretenden ser caracterizados mediante porcentajes de identidad de al menos 90% con respecto a secuencias de referencia, pero el término "al menos" y la referencia a porcentajes de identidad se consideran imprecisos porque impiden establecer las estructuras contempladas dentro del alcance de la reivindicación. Además, la solicitud no ha explorado todas las posibles secuencias de nucleótidos allí contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes explorados, esto se logra eliminando los términos imprecisos y la referencia a porcentajes de identidad e incluyendo las secuencias de las variantes contempladas.

La reivindicación 24 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un vector que comprende un casete de expresión que está flanqueado por una o dos secuencias de ITR's, pero la solicitud únicamente ha explorado casetes que comprenden dos ITR y que provienen de genomas de AAV específicos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

explorados, esto se logra mencionado que el vector comprende dos ITR y señalando el genoma viral de origen de estos.

La reivindicación 24 no es clara porque contiene errores tipográficos en la expresión: “reivindicaciones 1-21flanqueado” la cual debería escribirse como: “reivindicaciones 1-21 flanqueado”. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias.

Las reivindicaciones 25 y 26 no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un vector que comprende un casete de expresión que está flanqueado por dos secuencias de ITR's o señalando hasta veinte posibles opciones de genomas de ITR de origen para estos, pero, la solicitud únicamente ha explorado casetes que comprenden ITR que provienen de un genoma de AAV2. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores explorados, esto se logra mencionado el genoma viral de origen de los ITRs y/o eliminando las opciones de ITRs provenientes de genomas virales que no han sido explorados en la solicitud.

La reivindicación 28 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una partícula que comprende un vector rAAV y, señala que, la partícula comprende hasta veinte posibles opciones de genotipos AAV, en donde la redacción no es clara porque no se entiende qué característica de la partícula es la que se deriva de los genomas referidos. Además, la solicitud únicamente ha explorado partículas que comprenden cápsides de un genoma de AAV específico. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las partículas exploradas, esto se logra mencionado que la característica a referir es la cápside y eliminando las opciones de cápsides provenientes de genomas virales que no han sido exploradas en la solicitud.

La reivindicación 30 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a una célula que no es definida como una línea celular. Además, no se evidencia la obtención de ningún tipo de línea celular por lo que, una célula como la reclamada podría referirse a materia exceptuada de patentabilidad. Se sugiere al solicitante eliminar de las reivindicaciones los productos que no han sido explorados en la solicitud.

La reivindicación 31 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un kit que comprende el vector, la particular AAV o la composición, pero, la solicitud no ha explorado ningún producto de tipo kit de partes. Se sugiere al solicitante eliminar los productos que no han sido explorados en la solicitud.

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

4.3. 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.

Lo anterior porque, se refiere cualquier casete de expresión que comprenda un transgén unido operativamente a un promotor de transtiretina de ratón (mTTR); y un potenciador que comprende una o dos protrombinas modificadas (pPrT2), uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8, cualquier vector que comprenda el casete, cualquier partícula de rAAV que comprenda el vector, cualquier composición que comprenda el casete, pero, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para los casetes de expresión, células y composiciones que comprenden un constructo ITR-A1MB2-mTTR-HI-hPAH V1-BGHPA-ITR SEQ ID NO: 5 o un constructo ITR-A1MB2-mTTR-HI[noATGs]-hPAH V1-BGHPA-embutidor-ITR SEQ ID NO: 6 (Págs. 90 a 135).

5. 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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2018126112	“Gene therapy for treating phenylketonuria”	5 de julio de 2018
D3	WO2015038625	“Adeno-associated virus factor viii vectors”	19 de marzo de 2015

D2¹ divulga composiciones y regímenes útiles en el tratamiento de fenilcetonuria, en donde las composiciones incluyen virus adenoasociados recombinantes (rAAV) con activadores y promotores de transtiretina que conducen la expresión de una enzima fenilalanina hidroxilasa (Pág. 1, Resumen).

D3² divulga virus adenoasociados (AAV) que producen polipéptidos del factor FVIII y vectores con alta actividad de expresión de FVIII (Pág. 1, Resumen).

6. 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.

6.1. 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 (NC2021/0006060 del 17 de junio de 2024) se refiere a: *“Un casete de expresión para expresar un transgén en una célula hepática, en el que el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor que comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR); y un potenciador que comprende una o dos protorombinas modificadas (pPrT2), uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Un casete de expresión que comprende	Un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que	Un vector de virus adenoasociado (AAV) que

¹<https://patents.google.com/patent/WO2018126112A1/en?q=WO2018126112>

²<https://patents.google.com/patent/WO2015038625A1/en?q=WO2015038625>



Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

	comprende un genoma empaquetado que comprende (Pág. 29, Reiv. 1)	comprende un ácido nucleico que comprende (Pág. 3, Párr. [0010])
un transgén unido operativamente a un promotor de transtiretina de ratón (mTTR); y	un promotor TTR unido a una secuencia optimizada de codones que codifica una fenilalanina hidroxilasa humana (PAH) (Pág. 29, Reiv. 7) en donde la secuencia codificante es la SEQ ID NO: 1 (Pág. 29, Reiv. 2) y	Una región regulatoria de la transcripción específica de hígado que puede ser un promotor mTTR unida operablemente a una secuencia codificante de un factor FVIII optimizada de codones y (Págs. 3 y 4 Párrs. [0010-0012])
un potenciador que comprende una o dos protorombinas modificadas (pPrT2), uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8	un potenciador alfa1-microglogulina/bikunina (Pág. 30, Reiv. 15).	Uno más potenciadores (Pág. 3, Párr. [0010])

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende una cápside y un genoma empaquetado que comprende una secuencia de repetición invertida terminal 5' (ITR); un promotor, una secuencia optimizada de codones que codifica una fenilalanina hidroxilasa humana (PAH) y un 3' ITR de AAV (Pág. 29, Reiv. 1), en donde la secuencia codificante es la SEQ ID NO: 1 (Pág. 29, Reiv. 2), el promotor es transtiretina SEQ ID NO: 11 (Pág. 14, Líneas 16 a 19); los ITRs son de AAV2 (Pág. 29, Reiv. 8) y, el genoma comprende; además, una cola poli A (Pág. 29, Reiv. 9), un intrón (Pág. 30, Reiv. 12), un potenciador alfa1- microglogulina/bikunina (Pág. 30, Reiv. 15).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector divulgado en el documento D2, consiste en que el promotor es transtiretina de ratón (mTTR).

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia porque, la solicitud no ha explorado todas las secuencias de nucleótidos posibles de casetes de expresión que comprendan cualquier secuencia de promotor mTTR y cualquier secuencia de potenciador pPrT2, mA1MB2, mEalb, HE11 o CRM8 y que expresen cualquier transgén; por lo tanto, no es posible asociar las pruebas técnicas de los constructos ITR-A1MB2-mTTR-HI-hPAH V1-BGHPA-ITR SEQ ID NO: 5 o ITR-A1MB2-mTTR-HI[noATGs]-hPAH V1-BGHPA-embutidor-ITR SEQ ID NO: 6 con el indeterminado número de moléculas contempladas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector conocido en D2 con el fin de obtener un vector alternativo?

Sin embargo, un ácido nucleico que comprende una región regulatoria de la transcripción específica de hígado que comprende uno o más promotores y/o activadores, en donde el promotor puede ser mTTR unido operablemente a una secuencia codificante de un factor FVIII optimizada de codones (Págs. 3 y 4 Párrs. [0010-0012]), ya había sido divulgado en el documento D3, que menciona también que, la región regulatoria 3' comprende elementos o fragmentos del promotor alfa-1-antitripsina, el promotor mínimo de albúmina y/o el promotor de albúmina de ratón (Pág. 4, Párr. [0012]).

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un promotor mTTR como el del documento D3 en un genoma de rAAV como el del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 se refiere a una composición farmacéutica que comprende el rAAV.hPAH y un portador acuoso, diluyente o amortiguador (Pág. 16, Líneas 4 a 6) y, menciona que, el vector es preparado empleando triple transfección convencional en líneas celulares HEK293 (Pág. 23, Líneas 24 y 25).

Las reivindicaciones dependientes 4 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al casete de expresión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Asimismo se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para las reivindicaciones independientes 2 y 3, puesto que, dichas reivindicaciones también se refieren a un casete de expresión que comprende un transgén unido operativamente a un promotor transtiretina de ratón (mTTR); uno o dos potenciadores modificados de alfa1- microbikunina y un elemento de albumina 3' o un elemento de albúmina 3' unido a una región de unión a matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR). En consecuencia, las reivindicaciones 2 y 3 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 29, Reiv. 1), (Pág. 29, Reiv. 2), (Pág. 14, Líneas 16 a 19), (Pág. 30, Reiv. 15) y D2 (Pág. 4, Párr. [0012]).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2018126112	1 a 31	Nivel inventivo
D3	WO2015038625	1 a 31	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a la falta de claridad, concisión y sustento de las Reivindicaciones.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 30 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(...) en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y un (31) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones: (...)”*

Con respecto a la reivindicación 13 (ahora reivindicaciones 1-3), se aclara que está dirigida a casetes de expresión con un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) y uno o dos de varios potenciadores específicos (uno o dos potenciadores de protorombina modificada pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador de albúmina de ratón modificado (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8) o un elemento 3' (elemento de albúmina 3' (3'Alb) o un elemento de albúmina 3' unido a una región de unión a la matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR). Además, la descripción proporciona

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

suficiente apoyo para definir el alcance del promotor específico, los potenciadores y los elementos 3' (ver los párrafos [0087-0093] de la solicitud PCT publicada, WO2020077250).

•Con respecto a las nuevas reivindicaciones 15-21, se pone de presente que proporcionan SEQ ID NOs específicos para potenciadores y elementos 3' representativos.

• Las reivindicaciones 15 y 16 se modifican para dividir los dos objetos en reivindicaciones separadas.

• La reivindicación 16 se modifica delimitándola ahora a "uno o dos" ITR.

• Con respecto a la reivindicación 19, el Examinador señala que no es clara porque se refiere a una cápside de AAV diseñada mediante ingeniería genética. Se pone de presente que en el nuevo pliego reivindicatorio se elimina la expresión relacionada con la ingeniería genética.

• En la reivindicación 25 se eliminan las expresiones relacionadas con las instrucciones para utilizar el kit reivindicado.

De esta manera, se deben tener por superadas las objeciones formuladas a las reivindicaciones por no invenciones, excepciones de patentabilidad y falta de claridad”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por artículo 30 persisten para el actual capítulo reivindicatorio porque, las reivindicaciones independientes reclaman un casete que no se define mediante ninguna característica técnica estructural, sino que pretende referirse por los nombres de sus regiones promotoras, potenciadoras y demás regiones reguladoras; siendo que, la solicitud no ha explorado el indeterminado número de posibles secuencias de nucleótidos posibles que comprendan cualquier secuencia para las regiones referidas, en ese sentido, las reivindicaciones no son claras dado que no son autosuficientes y no se encuentran sustentadas en la descripción.

En conexión con lo anterior, las reivindicaciones 10, 14 y 15 a 21 tampoco son claras, ni se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a regiones estructurales del casete que pretenden definirse mediante porcentajes de identidad de al menos 90% con respecto a secuencias de referencia, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles secuencias dentro de dichos porcentajes, las cuales pueden incluso resultar no funcionales.

Argumentos con relación a las objeciones por Artículo 28

En lo relativo a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 28 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “(...) *El pliego descriptivo de la presente solicitud de patente tal como fue inicialmente presentado proporciona suficiente soporte para definir el alcance del promotor específico, los potenciadores y los elementos 3' (véanse los párrafos [0087-0093] de la solicitud PCT con No. de publicación WO2020077250. Además, las nuevas reivindicaciones 15-21 proporcionan SEQ ID NOs específicos para potenciadores y elementos 3' representativos.*

De esta manera, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.”

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

Se aclara que, la objeción por falta de suficiencia del capítulo descriptivo persiste, toda vez que, se refieren una generalidad de constructos de expresión que no son caracterizados estructuralmente y que, contemplan cualquier transgén, siendo que, la solicitud únicamente presenta evidencia concreta y explícita para dos constructos de expresión definidos por las SEQ ID NO: 5 y 6 que comprenden una secuencia optimizada de codones de un gen de la fenilalanina hidroxilasa humana. Por lo que, la persona normalmente versada en la materia requeriría de experimentación adicional para identificar las distintas regiones reguladoras que hacen parte del casete de expresión reclamado.

Argumentos con relación a la falta de novedad

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de novedad de la solicitud bajo estudio en donde señaló que: *“(...) De acuerdo con el Examinador, la novedad de las reivindicaciones 4 y 5 y el nivel inventivo de las reivindicaciones 2, 3, 6 a 9, 12 a 22 y 25 de la presente solicitud de patente se ve afectado por las enseñanzas del documento Stokka, A. J., The Journal of biological chemistry (D1). A este respecto, se pone de presente lo siguiente:*

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 4 y 5 han sido eliminadas el nuevo pliego reivindicatorio, la objeción formulada por falta de novedad se debe tener por superada.”

Se aclara que, debido a las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones en respuesta al primer examen de fondo, el actual capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de novedad.

Argumentos con relación a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 18 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(...) Con respecto al nivel inventivo, se pone de presente que las reivindicaciones 2, 3, 6-9, y 12 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y que las reivindicaciones 13-22 y 25 se dirigen a casetes de expresión con un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) y uno o dos de varios potenciadores específicos (uno o dos potenciadores de protorombina modificada (pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8) o un elemento 3' (elemento 3' albúmina (3'Alb) o un elemento 3' albúmina unido a una región de unión a la matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR). En ninguna parte de D1 se enseña o sugiere tal expresión. En consecuencia, la materia de invención recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio se deben tener como novedosas e inventivas frente al documento citado.*

Así entonces, las objeciones formuladas por falta de novedad y nivel inventivo, se deben tener por superadas.”

Al respecto esta oficina se permite aclarar que, debido a las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones como respuesta al primer examen de fondo, esta Oficina se ha permitido realizar una nueva búsqueda de anterioridades.

En esta oportunidad se han identificado dos documentos D2 y D3 que en combinación anticipan el objeto reivindicado en la solicitud como se expuso en detalle en el numeral 6.1. Además, es importante mencionar que, el hecho de que una anterioridad no divulgue todas las características técnicas mencionadas en la reivindicación no permite atribuir

Oficio N° **18553** de **15 de octubre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

nivel inventivo a la materia allí reclamada, toda vez que, la materia reivindicada no solo debe cumplir con el requisito de novedad sobre el estado de la técnica, sino que, además, debe demostrar un efecto técnico el cual, no podría asociarse a un reivindicación que no esté definida apropiadamente mediante todas y cada una de las características técnicas esenciales estructurales y funcionales.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0006060		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/055917		11/10/2019							
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	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 31
Palabras clave utilizadas	CONSTRUCT, VECTOR, PLASMID, TRANSGEN, HEPATIC, TRANSTHYRETIN PROMOTER, TTR, MTTR, ENHANCERS, 3' ALBUMIN ELEMENTS
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	1 a 31	(Pág. 29, Reiv. 1), (Pág. 29, Reiv. 2), (Pág. 29, Reiv. 8), (Pág. 29, Reiv. 9), (Pág. 30, Reiv. 12), (Pág. 30, Reiv. 15), (Pág. 16, Líneas 4 a 6), (Pág. 23, Líneas 24 y 25).	Y
	Stokka, A. J.,	01/04/2004	-	-	A
PATENT LENS 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	-	-	
ORBIT PATABSE	WO2015038625	19/03/2015	1 a 31	(Págs. 3 y 4 Párrs. [0010-0012])	Y
Google Académico	Scriver, C. R.	2000	-	-	A

⁽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.

Oficio N° 18553 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

	<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
	Wang, G. A.; Gu P., Kaufman S. (2001) Mutagenesis of the regulatory domain of phenylalanine 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: (03/10/2024)	