

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24777

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de mayo de 2021 con el N° NC2021/0006060, por GENZYME CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “GENERACIÓN DE PAH HUMANA MEJORADA PARA EL TRATAMIENTO DE PKU GRAVE MEDIANTE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN DE GENES DIRIGIDA AL HÍGADO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/055917 del 11 de octubre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 927 el 20 de mayo de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 18553 de 15 de octubre de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0006060 del 19 de febrero de 2025, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 28 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0006060 del 19 de febrero de 2025, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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 fenilalanina hidroxilasa (PAH).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un casete de expresión para expresar un transgén en una célula hepática, en el que el casete de

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

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 protrombinas modificadas (pPrT2), que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 7, uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 8, un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 9, un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 10 o un potenciador CRM8 que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 11.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“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 podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un casete de expresión que no se define por su estructura precisa, esto es, mediante su secuencia completa de nucleótidos, en su lugar pretende caracterizarse mediante la referencia de sus regiones reguladoras señalando que estas son “al menos” 90% idénticas con respecto a secuencias de referencia, pero, dicha caracterización impide establecer la estructura exacta de las regiones referidas y contempla múltiples variantes que no han sido exploradas en los constructos de la solicitud; Asimismo, no se menciona el transgén incluido en el constructo, ni se refiere alguna estructura para este componente y para el promotor mTTR que se consideran elementos esenciales del casete, teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado constructos que expresen cualquier secuencia transgénica o que sean funcionales con cualquier secuencia de promotor mTTR.

Las reivindicaciones 2, 9 y 13 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un casete de expresión que no se define por su estructura precisa, esto es, mediante su secuencia completa de nucleótidos, en su lugar pretende caracterizarse mediante la referencia de sus regiones reguladoras señalando que estas son “al menos” 90% idénticas con respecto a secuencias de referencia, pero, dicha caracterización impide establecer la estructura exacta de las regiones referidas y contempla múltiples variantes que no han sido exploradas en los constructos de la solicitud.

La reivindicación 6 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, no incluye ninguna secuencia biológica; además, se refiere al polipéptido codificado que es una estructura diferente al transgén

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

que es un polinucleótido, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles polinucleótidos que codifiquen cualquier estructura para un polipéptido PAH.

La reivindicación 24 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un vector que comprende un casete de expresión que está flanqueado por dos secuencias de ITR's y refiere 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.

La reivindicación 26 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.

La reivindicación 28 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.

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

(...) e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, (...)

De acuerdo a lo anterior, esta Oficina informa que, la solicitud 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), con una secuencia al menos un 90 % idéntica con la SEQ ID NO: 7, uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2) con una secuencia al menos un 90 % idéntica con la SEQ ID NO: 8, un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb) con una secuencia al menos un 90 % idéntica con la SEQ ID NO: 9, un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) con una secuencia al menos un 90 % idéntica con la SEQ ID NO: 10 o un potenciador CRM8 con una secuencia al menos un 90 % idéntica con la SEQ ID NO: 11; 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).

Determinación del Estado de la Técnica

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

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).

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.

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 19 de febrero de 2025) 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 protrombinas modificadas (pPrT2), que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 7, uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 8, un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 9, un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 10 o un potenciador CRM8 que comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 11”*. 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 comprende un genoma empaquetado que comprende (Pág. 29, Reiv. 1)	Un vector de virus adenoasociado (AAV) que 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	Una región regulatoria de la transcripción específica de hígado que puede ser un

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

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

Resolución N° 24777

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

	fenilalanina hidroxilasa humana (PAH) (Pág. 29, Reiv. 7) en donde la secuencia codificante es la SEQ ID NO: 1 (Pág. 29, Reiv. 2) y	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 modificado de alfa1-microbikunina (mA1MB2) con una secuencia al menos un 90 % idéntica con la SEQ ID NO: 8	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).

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector divulgado en el documento D2, consiste en que el promotor del casete de la solicitud es transtiretina de ratón (mTTR) y en que el potenciador comprende una secuencia al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 8.

No se evidencia un efecto técnico asociado a las diferencias porque, la solicitud no ha explorado todos los posibles casetes de expresión que contengan cualquier secuencia de promotor mTTR; cualquier secuencia de potenciador mA1MB2 con hasta 90% de identidad con la SEQ ID NO: 8 y cualquier transgén; además, no se pueden 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 (Págs. 105 a 107, Ej. 7) con el indeterminado número de polinucleótidos contemplados 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]).

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).



Ref. Expediente N° NC2021/0006060

Las reivindicaciones dependientes 2 a 28 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al título

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al título de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *"(...) La materia objeto de invención en la presente solicitud de patente se relaciona con una variante de HAP con las mutaciones citadas. Además, y como se discute más adelante en las objeciones a las reivindicaciones, la presente solicitud se relaciona, entre otras cosas, con nuevos vectores de expresión útiles para expresar cualquier transgén en el hígado. En consecuencia, el título: "CASETES DE EXPRESIÓN PARA LA EXPRESIÓN TRANSGÉNICA EN UN HÍGADO" refleja con precisión el objeto de las reivindicaciones y la descripción y se solicita que sea aceptado el mismo."*

Esta Oficina se permite indicar que el título propuesto por el solicitante no refleja la invención ya que, se refiere de manera general a múltiples alternativas presentes o futuras de productos señalando el resultado a lograr y no mediante sus características técnicas asociadas y, por lo tanto, no es aceptable.

Argumentos respecto a las objeciones de las Reivindicaciones y Descripción

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por los Artículos 30 y 28 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *"(...) De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiocho (28) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones y se hacen las siguientes aclaraciones:*

(...)

•*La reivindicación 1 se modifica para especificar secuencias con al menos un 90% de identidad a secuencias específicas para cada uno de los cinco potenciadores. Estas secuencias fueron citadas en las reivindicaciones previas 15-19, las cuales no fueron objetadas. En consecuencia, la reivindicación 1 es clara.*

(...)

•*La reivindicación 1 se modifica aquí para definir los potenciadores por SEQ ID NOs.*

•*La reivindicación 2 se enmienda especificando secuencias con al menos un 90% de identidad a secuencias específicas para cada uno de los dos elementos 3'. Estas secuencias fueron citadas en las reivindicaciones previas 20 y 21, las cuales no fueron objetadas.*

(...)

•*Las reivindicaciones actuales se dirigen a un casete de expresión para la expresión hepática de cualquier transgén. En la presente solicitud se proporciona una secuencia de polinucleótidos que codifica HAP como un transgén ejemplar. La aplicación proporciona 2*

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

secuencias HAP de tipo salvaje ejemplares de GenBank AAA60082.1 y AAC51772.1 (SEQ ID NO: 1) y GenBank AAH26251.1 (SEQ ID NO: 2), así como una secuencia de codificación ejemplar para PAH (SEQ ID NO: 14). En consecuencia, la persona versada en la materia entendería que la reivindicación 7 cubre cualquier secuencia de HAP, incluidas las secuencias específicas divulgadas en la solicitud.

• Los componentes recitados (es decir, un intrón, una señal de poliadenilación y un relleno) son componentes conocidos de los casetes de expresión y alguien experto en la técnica apreciaría fácilmente que muchos intrones diferentes, señales de poliadenilación y secuencias de relleno podrían emplearse en los casetes de expresión hepática reclamados instantáneamente que tienen el promotor TTR requerido y uno o más de cinco potenciadores específicos diferentes.

• La solicitud proporciona suficientes detalles para que una persona versada en la materia identifique variantes de las secuencias específicas con al menos un 90% de identidad. Ver, al menos, el Ejemplo 1 de la solicitud, que describe en detalle una forma de construir un vector de expresión específico del hígado. El ejemplo 1 también describe los ensayos que una persona experta en la materia puede emplear para probar la expresión específica del hígado. Por lo tanto, la persona versada en la materia, tiene suficiente divulgación para hacer y probar variantes de casete de expresión de las secuencias específicas que conservan la expresión específica del hígado.

(...)

• Con respecto a las reivindicaciones 25 y 26, se aclara que si bien los ejemplos se centran en los ITRs de AAV2 con una cápside de serotipo AAV8, los ITRs y cápsidas de AAV diferentes para administrar los casetes de expresión específicos del hígado.

• Con respecto a la reivindicación 28, se aclara que si bien los ejemplos de trabajo se centran en los ITRs de AAV2 con una cápside de serotipo AAV8, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se pueden emplear muchos ITRs y cápsidas de AAV diferentes para administrar los casetes de expresión específicos del hígado.

• La reivindicación 30 se enmienda aquí para requerir una célula hepática.

De esta manera, se deben tener por superadas las objeciones formuladas a las reivindicaciones por falta de claridad y falta de soporte en la descripción.”

Esta Oficina se permite aclarar que, a pesar de las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones radicadas el 19 de febrero de 2025 bajo el N° NC2021/000606, aún persisten objeciones por falta de claridad y sustento para la materia allí reclamada como se detalla previamente en la presente resolución, ya que, la reivindicación independiente de producto tiene como objeto un casete de expresión que no se define de manera clara mediante todas sus características técnicas esenciales estructurales, esto es, mediante sus secuencias completas de nucleótidos o mediante las secuencias exactas de cada una de sus regiones funcionales, esto impide, no solo determinar con precisión el producto reclamado, sino que dificulta la reproducción de la invención, en la medida que, no se refieren elementos esenciales como el transgén o el promotor que permiten delimitar la invención, en ese sentido, tampoco se cumple con el requisito de sustento en la descripción porque se contempla un indeterminado número de moléculas con diversas estructuras que contemplan cualquier secuencia transgénica, todas las cuales no han sido exploradas en la descripción y no se expresarían de manera efectiva en células hepáticas.

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

En ese sentido es importante resaltar que, no es aceptable la caracterización de regiones estructurales mediante porcentajes de identidad puesto que, como es bien sabido por la persona del campo técnico, los elementos reguladores tienen estructuras conservadas que están asociadas al mantenimiento de una funcionalidad óptima y cualquier variación en la secuencia por mínima que sea conlleva a un detrimento de su actividad; asimismo, los porcentajes de identidad no solo ponen en duda la funcionalidad de la molécula, sino que impiden establecer la estructura a proteger considerándose una descripción no limitativa de la invención que impide delimitar el alcance de la protección.

En conexión con lo anterior, con respecto al argumento del solicitante que señala que, el casete de expresión conduce a la expresión hepática de cualquier transgén, es oportuno señalar que, lo afirmado por el solicitante no se considera divulgado de manera suficiente en la descripción porque, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para dos constructos que expresan una proteína fenilalanina hidroxilasa humana (PAH), lo que se traduce en que, el técnico medio interesado en reproducir la invención requeriría de experimentación adicional para poder establecer sin lugar a dudas que un casete con los elementos referidos de manera aproximada pueda expresar cualquier producto transgénico en células hepáticas; por lo que, no cualquier transgén puede ser efectivamente expresado en un constructo que contemple las regiones reguladoras referidas en la reivindicación 1 ya que, las mismas son funcionales únicamente en el contexto estructural de las secuencias específicas exploradas en la solicitud y, en consecuencia, es imperativo incluir las secuencias de dicho elemento para reproducir la invención reclamada.

Adicionalmente, con relación al argumento del solicitante que señala que se proporcionan suficientes detalles para que una persona versada en la materia identifique variantes de las secuencias con al menos 90% de identidad, es a lugar manifestar que, debido a la longitud de las regiones estructurales suministradas y a las posibles combinaciones con cualquier secuencias transgénica y cualquier promotor mTTR, no se considera que la persona versada en la materia pueda establecer con certeza una secuencia de nucleótidos de casete de expresión funcional, ni mucho menos que, esta estructura sea precisamente la incluida en las pruebas técnicas de la presente solicitud, en ese sentido, se reitera que la materia referida no está divulgada de manera suficiente y no obedece a una razonable generalización.

Finalmente, persisten las objeciones por falta de claridad para las reivindicaciones 24, 26 y 28, toda vez que, dada la variabilidad estructural de los serotipos de AAV se incluyen múltiples opciones para las ITR's o para otras estructuras del vector que no han sido exploradas en la solicitud; en el caso puntual de la reivindicación 26, ni siquiera es claro que las opciones referidas corresponden a la cápside del vector; así mismo, en la reivindicación 30 (actual reivindicación 28) no se acoge la sugerencia de referir la célula como línea celular de manera que se claro que no se está refiriendo a ningún tipo de materia no patentable.

Argumentos respecto a las objeciones por falta de Nivel Inventivo

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde sostiene que: *"(...) Ni D2 ni D3 enseñan el casete de expresión reclamado que requiere la combinación de un promotor TTR de ratón y uno o más de los elementos potenciadores específicos de la secuencia seleccionada.*

El casete de expresión reivindicado instantáneamente produce una expresión robusta en comparación con los sistemas promotores alternativos, como los promotores basados en

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

LP1 o un promotor TTR no emparejado con ninguno de los cinco potenciadores específicos reivindicados. Véase, por ejemplo, la Fig. 1 de la solicitud, que muestra la expresión mejorada de casetes que tienen mTTR combinado con cualquiera de los cinco potenciadores específicos reivindicados.

Así entonces, la objeción formulada por falta de nivel inventivo se debe tener por superada.”

Al respecto esta Oficina se permite aclarar que, como se detalló previamente en la presente resolución, los documentos D2 y D3 en combinación persisten como anterioridades que afectan el nivel inventivo del objeto reclamado en la presente solicitud en la medida que, D2 se refiere a un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende una cápside y un genoma empaquetado que comprende una secuencia de repetición invertida terminal 5' (ITR) de AAV2; un promotor transtiretina SEQ ID NO: 11, una secuencia optimizada de codones que codifica una fenilalanina hidroxilasa humana (PAH) SEQ ID NO: 1, un 3' ITR de AAV2, una cola poli A, un intrón y un potenciador alfa1- microglobulina/bikunina.

En donde el vector de D2 difiere del casete de expresión de la solicitud en que, el promotor es mTTR y en que el potenciador es al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 8; no obstante, la solicitud no presenta pruebas técnicas para todos los posibles constructos que comprendan cualquier transgén, cualquier secuencia para el promotor mTTR y cualquier potenciador con hasta 90% de identidad con la SEQ ID NO: 8 ya que, únicamente se presentan resultados asociados a los constructos ITR-A1MB2-mTTR-HI-hPAH V1-BGHpA-ITR SEQ ID NO: 5 o ITR-A1MB2-mTTR-HI[noATGs]-hPAH V1-BGHpA-embuidor-ITR SEQ ID NO: 6; además, teniendo en cuenta las innumerables posibilidades estructurales contempladas para el casete es probable que muchas de las moléculas dentro del alcance de la reivindicación no resulten funcionales para la expresión efectiva de cualquier transgén.

En conexión con lo anterior, y respecto a los efectos técnicos argumentados por el solicitante relativos a la expresión mejorada conferida por el promotor empleado, es importante señalar que, la reivindicación independiente no define de manera autosuficiente el promotor mediante su secuencia exacta de nucleótidos, ni define adicionalmente todos los demás elementos componentes del casete de expresión que permiten establecer su estructura y correlacionarla con los datos suministrados en la descripción para poder establecer o no la existencia de un efecto técnico asociado; por lo anterior, dada la ambigüedad estructural en la caracterización del producto es imposible para esta oficina establecer inequívocamente que las pruebas técnicas anexas puedan correlacionarse con el producto como se reivindica y en consecuencia no es posible atribuir algún efecto técnico asociado a este.

En este punto vale la pena resaltar que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento la figura 1 no muestra un efecto de expresión mejorada, ya que solamente corresponde a un diagrama que muestra la estructura de los casetes de expresión, donde además del promotor y los potenciadores, se incluyen elementos adicionales que son esenciales para la expresión del gen y que no están definidos en las reivindicaciones.

Así las cosas y, teniendo en cuenta que existe en el estado un documento D3 que ya refiere 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 y una región regulatoria 3' que comprende elementos o fragmentos del promotor alfa-1-antitripsina, el promotor mínimo de albúmina y/o el promotor de albúmina de ratón. Sería previsible para la persona del campo técnico

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

interesada en mejorar la expresión en células de hígado, emplear un promotor mTTR como el ya referido en los constructos de D3, en un vector para la expresión del gen PAH como el ya conocido en el documento D2 y, de esta forma, llegaría al objeto de la presente solicitud sin implicar un esfuerzo inventivo.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0006060 el 17 de junio de 2024, solicitó la modificación del título a: "CASSETTES DE EXPRESIÓN PARA LA EXPRESIÓN DE TRANSGENES EN UN HÍGADO", la cual no se acepta porque, es general y no permite enmarcar la invención en un campo técnico particular mediante la mención de los productos transgénicos explorados en la solicitud. Teniendo en cuenta lo anterior y el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "CASETE QUE EXPRESA UNA VARIANTE DE LA FENILALANINA HIDROXILASA (PAH) QUE COMPRENDE LAS MUTACIONES M180T, K199P, S250P y G256A".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"CASETE QUE EXPRESA UNA VARIANTE DE LA FENILALANINA HIDROXILASA (PAH) QUE COMPRENDE LAS MUTACIONES M180T, K199P, S250P y G256A"

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a GENZYME CORPORATION advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de abril de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.04.29
23:02:31 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.