



No. 13-272849-00004-0000

Fecha: 2015-03-11 15:13:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **13 272849**

Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para:

"ALFA GLUCOSIDASA ACIDA MODIFICADA CON PROCESAMIENTO ACELERADO"

Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **13657** notificado el **4 de noviembre de 2014**, y para el cual solicité oportunamente prorroga de término el **28 de enero de 2015**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

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 8 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, y con el fin de dar cumplimiento al Artículo 20 literal d) de la Decisión 486, en esta oportunidad no se incluyen las reivindicaciones 21 a 25.
- De igual manera, con el fin de dar cumplimiento al Artículo 14 y el Artículo 21 literal d) de la Decisión 486, no se incluyen las reivindicaciones 26 a 30.
- Las reivindicaciones han sido modificadas de conformidad con el resultado del Reporte Internacional Preliminar de Patentabilidad, en donde se afirmó que las reivindicaciones presentadas en esta oportunidad son novedosas e inventivas.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

- El examinador objeta carencia de claridad en las reivindicaciones 1 a 7 ya que el mencionar el término "modificación" es relativo. Sin embargo, en el presente pliego, la nueva reivindicación 1 define con claridad dicha modificación, basado en el soporte de la descripción.
- De igual manera, tal como se encuentra en la descripción, los polipéptidos se encuentran caracterizados por el procesamiento al que es sometido. En la presente solicitud, se considera que esta caracterización es adecuada ya que contrario a lo afirmado por el examinador, estos no son resultados a alcanzar.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

3. Descripción

Contrario a lo señalado por el examinador, la descripción de la presente solicitud sí divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla. A este respecto, se hace notar que contrario a lo que afirma el examinador respecto a:

"Sin embargo, como el mismo solicitante lo menciona se pueden eliminar al menos 77 aminoácidos en el extremo N-terminal de GAA humana nativa (SEQ ID NO:1) ..."

el solicitante también menciona en la descripción que:

"En ciertas realizaciones, una GAA o fragmento catalíticamente activo de GAA se puede conjugar o fusionar a una secuencia de selección del receptor. En ciertos casos, la secuencia de selección del receptor puede ser reconocida por un receptor celular"

[...]

"En ciertas realizaciones, las GAAs descritas en la presente memoria tienen al menos un 80%, 90%, 95%, o 99% de identidad respecto de una GAA humana o una variante de GAA. En ciertos casos, la GAA tiene al menos un 80%, 90%, 95%, o 99% de identidad respecto de al menos 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, o 900 aminoácidos de SEQ ID N°: 1."

Por consiguiente, una persona del oficio normalmente versada en la materia, con base en sus conocimientos, puede ejecutar la invención, con base en la información contenida en la descripción.

4. Análisis de patentabilidad

Para la evaluación de la patentabilidad de la invención se citó el documento D1: WO 2010096369, así como el documento D2: ES 2200071.

4.1 Novedad

Según el examinador, la reivindicación independiente 1 ya se encontraba revelada en el documento D2, puesto que este documento se refiere a la producción de proteínas lisosómicas que contienen manosa-6-fosfato en la leche de mamíferos transgénicos no humanos, y a la administración de las proteínas a pacientes que padecen una enfermedad que resulta de las deficiencias en las proteínas endógenas correspondientes.

Ahora bien, en vista de la nueva reivindicación 1, es posible establecer que el documento D2 no revela todas y cada una de las características técnicas de la misma. Específicamente, la nueva reivindicación 1 recita:

"Un polipéptido que comprende una alfa-glucosidasa ácida humana o un fragmento catalíticamente activo de la misma que tiene una modificación que incluye hasta 5 aminoácidos en, antes o después de un sitio de procesamiento de 70 kDa N-terminal".

El documento D2 no revela un un polipéptido que comprende una alfa-glucosidasa ácida humana o un fragmento catalíticamente activo de la misma que tiene una modificación que incluye hasta 5 aminoácidos en, antes o después de un sitio de procesamiento de 70 kDa N-terminal.

Por lo tanto, la reivindicación 1 es novedosa sobre el estado de la técnica.

4.2 Nivel inventivo

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, también es posible establecer que el nuevo objeto reivindicado es inventivo sobre el estado de la técnica.

En primer lugar, D1 proporciona modelos de ratón para la enfermedad de Pompe y métodos de uso de la misma para poner a prueba los agentes que pueden ser eficaces en el tratamiento de dicha enfermedad.

Por su parte, D2 enseña la producción de proteínas lisosómicas que contienen manosa-6-fosfato en la leche de mamíferos transgénicos no humanos, y a la administración de las proteínas a pacientes que padecen una enfermedad que resulta de las deficiencias en las proteínas endógenas correspondientes.

Ninguno de los documentos citados revela, enseña o sugiere un polipéptido de alfa-glucosidasa ácida humana modificada, así como métodos para producir la alfa-glucosidasa ácida humana modificada para tratar una glucogenosis.

Específicamente, la presente solicitud da a conocer el procesamiento proteolítico de alfa-glucosidasa ácida, el cual es complejo, e implica una serie de etapas además de la ruptura del péptido señal que tiene lugar en diversas localizaciones subcelulares. Los polipéptidos se rompen separándose, tanto en los extremos N-terminales como C-terminales, con lo que aumenta la actividad catalítica específica.

A pesar que D2 enseña proteínas lisosómicas que contienen manosa-6-fosfato, y la presente solicitud incluye el procesamiento auténtico para generar proteínas lisosómicas fosforiladas en la posición 6' del grupo manósico que se puede analizar midiendo la captación de un sustrato por células que tienen un receptor para manosa- 6-fosfato, este aspecto no se incluye en la reivindicación 1. Es decir, la presente invención no busca proteger proteínas lisosómicas que contienen manosa-6-fosfato.

Para el caso específico de la nueva reivindicación 2 numeral b (antigua reivindicación 4), el examinador afirma que una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a realizar las respectivas modificaciones en diferentes posiciones del polipéptido de la enzima α -glucosidasa ácida (GAA), con el fin de crear nuevos polipéptidos con el efecto ya conocido en el estado de la técnica, para llegar así al objeto de dicha reivindicación. Lo anterior, basándose en que el documento D1 menciona mutaciones en un gen que codifica la α -glucosidasa humana, además se conoce que muchos individuos con la enfermedad de Pompe tienen mutaciones de

sentido erróneo en el gen GAA, mutaciones sin sentido en el gen GAA humana son seleccionadas para su uso como un transgén.

Sin embargo, tal como lo reconoce el examinador, la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 b (antigua reivindicación 4) y el polipéptido divulgado en el documento D1 consiste en que las modificaciones se llevan a cabo en las posiciones 195-209.

Tal como se evidencia en la descripción, la Figura 1 muestra un esquema de la ruta de procesamiento de GAA de acuerdo a Moreland et al., 2005. En general, GAA experimenta hasta cuatro sucesos de escisión durante el procesamiento. Primero, el producto de traducción de GAA primario se escinde alrededor del aminoácido 57 para formar un precursor con un peso molecular aparente de 100 a 110 kDa. A continuación, el precursor de 100 a 110 kDa se escinde alrededor de los aminoácidos 113 y 122 para formar una porción de 3,9 kDa (aa 78-113) y una porción de 95 kDa (aa 122-952). El polipéptido de 95 kDa se puede escindir después alrededor de los aminoácidos 781 y 792 para producir fragmentos de 76 kDa (aa 122-781) y 19,4 kDa (aa 792-952). La especie de 76 kDa permanece asociada a los polipéptidos de 19,4 y 3,9 kDa. Una escisión proteolítica adicional convierte la especie de 76 kDa en una especie de 70 kDa (aa 204-781) que permanece asociada a los polipéptidos de 19,4, 10,4, y 3,9 kDa.

El solicitante señala que la presente solicitud incluye diversas realizaciones una alfa-glucosidasa ácida humana o un fragmento catalíticamente activo de la misma que tiene una modificación en o cerca de un sitio de procesamiento de 70 kDa N-terminal. En ciertas realizaciones, se proporciona un polipéptido que comprende una alfa-glucosidasa ácida humana (GAA) o un fragmento catalíticamente activo de la misma que tiene una modificación en o cerca de un sitio de procesamiento de 70 kDa N-terminal. El fragmento catalíticamente activo se puede elegir de un fragmento de 70 kDa, 76 kDa, 82 kDa, 95 kDa o cualquier otro fragmento catalíticamente activo. En ciertas realizaciones, el polipéptido comprende además una secuencia de selección del receptor. En ciertas realizaciones, la secuencia de selección del receptor es una secuencia de IGF2.

Es de resaltar que la modificación en distintos sitios del polipéptido genera distintos efectos tales como el polipéptido tiene al menos un 80% de identidad respecto de al menos 500 aminoácidos de SEQ ID N°: 1. En ciertos casos, el polipéptido tiene al menos un 90% de identidad respecto de al menos 500 aminoácidos de SEQ ID N°: 1. En otros casos, el polipéptido tiene al menos un 95% de identidad respecto de al menos 500 aminoácidos de SEQ ID N°: 1.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que con base a las enseñanzas de D1, una persona versada en el arte no predeciría a llevar a cabo modificaciones en las posiciones 195-209 de dicha secuencia.

En conclusión, la presente invención provee un efecto inesperado sobre el arte previo y por lo tanto, tiene nivel inventivo.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/IL
P3066

11 MAR. 2015

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES MODIFICADAS PARA RESPUESTA A

OFICIO 13657

1. Un polipéptido que comprende una alfa-glucosidasa ácida humana o un fragmento catalíticamente activo de la misma que tiene una modificación que incluye hasta 5 aminoácidos en, antes o después de un sitio de procesamiento de 70 kDa N-terminal.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que la modificación comprende:
 - a. una modificación que incrementa la hidrofobicidad en o cerca del sitio de procesamiento de 70 kDa N-terminal;
 - b. una modificación en uno o más aminoácidos que corresponden a las posiciones 195-209 de SEQ ID N°: 1;
 - c. una modificación en uno o más aminoácidos que corresponden a las posiciones 200-204 de SEQ ID N°: 1;
 - d. una modificación en el aminoácido que corresponde a la posición 201 de SEQ ID N°: 1;
 - e. una sustitución de uno o más aminoácidos con un aminoácido más hidrófobo; o
 - f. una inserción de uno o más aminoácidos hidrófobos.
3. El polipéptido de la reivindicación 1 ó 2, en el que el polipéptido tiene entre 80% y el 100% de identidad respecto de 500 aminoácidos de SEQ ID N°: 1;
4. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fragmento se elige de un fragmento de 70 kDa, 76 kDa, 82 kDa, 95 kDa, o cualquier otro fragmento catalíticamente activo de la alfa-glucosidasa ácida humano.

5. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
 - a. 50% del polipéptido se procesa proteolíticamente hasta una forma de 70 kDa en 20 horas desde la administración; o
 - b. sustancialmente todo el polipéptido se procesa proteolíticamente hasta una forma de 70 kDa en 55 horas desde la administración.
6. Un ácido nucleico que codifica un polipéptido seleccionado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Una célula hospedadora transfectada de manera estable con el ácido nucleico de la reivindicación 6.
8. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.