

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 320 334 0887

Fax +57 1 812 3335

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. 14-98853

Solicitante: Synageva Biopharma Corp.

Título del Invento: Proteína NaGlu humana recombinante

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 12 OFICIO NO. 2924

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad Synageva Biopharma Corp., domiciliada en Lexington, Massachusetts, Estados Unidos de América, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de plazo.

1. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD

1.1. El Examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 12 a 14 y 16 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 d de la Decisión 486 debido a que la composición farmacéutica que comprende la proteína NaGlu recombinante humana, se encuentra caracterizada porque se administra eficazmente en el cerebro de un mamífero de manera intravenosa, por lo cual el alcance de estas reivindicaciones es una excepción a la patentabilidad.

1.2. En respuesta a esta observación, la solicitante ha eliminado las reivindicaciones 12 a 14 y 16.

2. REIVINDICACIONES 1, 6 Y 17

2.1. El Examinador establece que las reivindicaciones 1, 6 y 17 no son claras porque definen una composición que comprende una mezcla aislada de N – acetil – α – D – glucosaminidasa recombinante (rhNaGlu), en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de su mecanismo de acción, y del mecanismo con el cual se establece la proporción molar de M6P a proteína rhNaGlu, al indicar que dicha M6P que contiene rhNaGlu puede ser internalizada en una célula de mamífero que tiene deficiencia de NaGlu por endocitosis mediada por el receptor de M6P y restablece 50% de la actividad de la NaGlu observada en una célula del tipo natural del mismo tipo que expresa la NaGlu endógena; que dicha rhNaGlu restablece 60, 70, 80, 90, 95 o 100% de la actividad enzimática normal de NaGlu; y que la

proporción de M6P a proteína rhNaGlu es determinada por medio de cromatografía de intercambio aniónico de alto rendimiento con detección amperométrica pulsada (HPAECPAD).

2.2. En respuesta a esta observación, la solicitante ha modificado la reivindicación 1 para retirar el lenguaje funcional que el examinador encontró objetable.

La reivindicación 6 ha sido eliminada de la solicitud.

La solicitante desea insistir en la reivindicación 17. La reivindicación 1 incluye la proporción de M6P a proteína rhNaGlu, la cual es una característica estructural distintiva de la rhNaGlu reivindicada. En La reivindicación 17, la cual es dependiente de la reivindicación 1, se especifica un método analítico utilizado para cuantificar M6P y determinar la proporción de M6P a la proteína rhNaGlu, entonces, la reivindicación 17 aclara cómo se determina la proporción, pero no está dirigida a un resultado a alcanzar, y en consecuencia, debe ser patentable. Por las reivindicaciones que fueron eliminadas en esta respuesta, la reivindicación 17 ahora es la reivindicación número 12.

Para confirmar las modificaciones señaladas, se presenta un capítulo reivindicatorio modificado en su versión en limpio y versión con cambios resaltados.

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

3.1. El Examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11, 15 y 17 de la presente solicitud debido a las divulgaciones contenidas en los documentos:

D1: WO2009/131698 “Phosphorylated Recombinant N-Acetyl-alpha-D-Glucosaminidase (NaGlu) and uses thereof” de fecha 29 de octubre de 2009.

D3: Jung – Ja P.K. et al. Structural Biology, 2009. Vol. 19, pág. 534-542. “Carbohydrate recognition by the mannose-6-phosphate receptors” de fecha octubre de 2009.

El Examinador considera que:

“Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la composición definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones que comprenden una proteína de fusión recombinante aislada fosforilada con manosa – 6 – fosfato y N – acetil – alfa – glucosaminidasa (NaGlu) y un portador farmacéuticamente aceptable y/o un medio de cultivo (Pág. 4, líneas 12 - 14).

La diferencia entre la composición, definida en la reivindicación 1 y la composición que comprende una proteína de fusión aislada recombinante que contiene N – acetil – alfa – glucosaminidasa (rhNaGlu) divulgada en el documento D1, consiste en que la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas a esta diferencia, puesto que la composición divulgada en el documento D1 al igual que la alternativa propuesta por la solicitante, permite la

internalización de una proteína de fusión recombinante humana, que comprende una proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa (NaGlu) fosforilada con manosa – 6 – fosfato, a través de mecanismos de endocitosis en una célula humana, la cual presenta deficiencia en la actividad enzimática de NaGlu (Pág. 26, Fig. 10A), con el objetivo de tratar una enfermedad autosómica recesiva de almacenamiento lisosomal (LSD), como el síndrome de Sanfilippo de tipo B (Pág. 17, líneas 8 - 14). Por lo tanto no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta

(...)

el documento D3, divulga los cinco potenciales sitios de fosforilación de residuos de manosa sobre la proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa NaGlu (Pág. 535, Fig. 1), indicando que la fosforilación de N – glucanos en proteínas lisosomales permite la internalización celular de dichas proteínas y su posterior transporte hacia los lisosomas mediado por la interacción del receptor de M6P; además afirma, que las enfermedades autosómicas recesivas como el síndrome Sanfilippo tipo B se originan por la deficiencia en la actividad de la GlcNAc – fosfotransferasa, la cual es la enzima encargada de generar la etiqueta de M6P (Pág. 534, Col. 2).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría la fosforilación de uno o mas residuos de manosa, en los cinco sitios potenciales de fosforilación de la proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa NaGlu (Pág. 535, Fig. 1), con el objetivo de incrementar la concentración de esta enzima lisosomal divulgados en el documento D3, en la proteína NaGlu recombinante humana fosforilada (rhNaGlu) divulgada en el documento D1, en donde se indica la importancia de fosforilar la enzima recombinante con M6P, para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (Pág. 16, líneas 21- 34 - Pág. 17, líneas 1- 14) para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.”

3.2. En cuanto a la observación de falta de nivel inventivo, la solicitante respetuosamente afirma que no está de acuerdo con la conclusión del Examinador en la medida que considera que las reivindicaciones de la presente solicitud si cuentan con nivel inventivo con respecto a las divulgaciones contenidas en D1 y D3.

3.3. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones, establece con respecto al requisito de nivel inventivo, lo siguiente:

“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.” (Subrayado fuera de texto)¹

Como se discute en detalle más adelante, un experto en la materia no tendría ninguna enseñanza, sugerencia, o motivación para combinar D1 con D3 con el fin de llegar a la composición que comprende una mezcla aislada de N-acetil- α -D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante cuya secuencia de aminoácidos se expone en 24 a 743 de SEC ID Nº I, en la que dicha mezcla comprende rhNaGlu que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), y la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 130.

El conjunto de enseñanzas que señala el Examinador en este caso, no llevan a la solución propuesta por los inventores; puesto que en esta invención se requirió corroboración y se tuvieron que superar obstáculos del estado de la técnica del momento en el cual se desarrolló la invención.

3.4. El Examinador indica que D1 (WO 2009/131698) es la técnica anterior más cercana. El Examinador reconoce que D1 no divulga las características de la reivindicación 1, y que la característica técnica distintiva entre la reivindicación 1 y D1 es que la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es de 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.

El Examinador considera que el problema técnico a ser resuelto por la invención es *"modificar la composición divulgada en D1 para proporcionar una composición que comprenda la proteína estable humana recombinante N-acetil-alfa-glucosaminidasa (rhNaGlu), la cual es enzimáticamente activa y tiene propiedades físicas que la habilitan para cruzar la barrera hematoencefálica, la cual puede ser internalizada por endocitosis en una célula de mamífero que tiene deficiencia de NAGLU para tratar el síndrome de Sanfilippo tipo B."*

El Examinador también ha reconocido en este nuevo examen las observaciones y argumentos presentados anteriormente y la evidencia publicada que muestra que la NaGlu humana recombinante producida en una variedad de líneas celulares diferentes carecían de suficiente M6P para la absorción celular y su uso terapéutico. Sin embargo, el Examinador es de la opinión que el documento D1 resalta la importancia de M6P sobre NaGlu y proporciona un método para aumentar la cantidad de M6P sobre NaGlu. En este punto, la solicitante respetuosamente afirma que no está de acuerdo.

La solicitante considera que el problema técnico resuelto por la reivindicación 1 es la provisión de rhNaGlu la cual no es una proteína de fusión, y que se puede utilizar con fines terapéuticos. La Reivindicación 1 provee la solución técnica a este problema. El experto en la técnica no sería capaz de obtener una solución a este problema a partir de D1, **porque D1 se limita a proteínas de fusión y sus enseñanzas se alejan de la solución técnica de la reivindicación 1.**

3.5. El documento D1 se relaciona con una proteína de fusión que comprende N-acetil- α -D-glucosaminidasa humana recombinante (rhNaGlu) la cual comprende la secuencia de aminoácido 24-743 de SEQ ID NO: 1 (ver D1, reivindicaciones 12 y 19) y un copartícipe de fusión. El documento D1 divulga la producción de proteínas de fusión rhNaGlu y NaGlu (fusiones ApoE y ApoB) en células CHO (del inglés *Chinese Hamster Ovary*). El documento D1 divulga además que la proteína de fusión ApoE es absorbida en la célula pero que ni el rhNaGlu, ni tampoco la proteína de fusión NaGlu-ApoB son absorbidas en las células. (Ver D1, Figuras 6 y 7).

En este documento D1 se reconoce que los expertos en la técnica sabían que **no era posible producir formas de proteína de no-fusión de rhNaGlu** que fueran eficientemente absorbidas por las células y entregadas a diferentes tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, ver por ejemplo D1, página 2, líneas 10-20. En lugar de resolver este problema, **D1 provee una alternativa en forma de una proteína de fusión que contiene M6P**, ver por ejemplo D1, página 8, líneas 5-11 y siguientes. D1 divulga que la proteína de fusión NaGlu-ApoE recombinante se une al receptor M6P y entra en las células, y que la enzima recombinante (una proteína de fusión) es manosa 6-fosforilada, ver por ejemplo D1, página 17, líneas 1-14. El documento D1 divulga que la proteína de fusión contiene M6P, **pero no divulga que una forma de proteína de no-fusión de NaGlu puede ser producida que contiene suficiente M6P o habilita a un experto en la técnica para producir una forma de proteína de no-fusión de rhNaGlu como se reivindica en la reivindicación 1.**

3.6. En contraste, los inventores en este caso encontraron una solución técnica al problema constante de proporcionar una forma de proteína de no-fusión de rhNaGlu que pueda ser utilizada para fines terapéuticos, incluyendo el cruce de la barrera hematoencefálica. Esta solución no fue provista por D1 o por ninguna otra técnica anterior.

Esto debería ser evidente al menos porque D1 reconoce que, antes de la presente invención, no era posible producir formas de proteína de no-fusión de rhNaGlu que fueran absorbidas de manera eficiente por las células y entregadas a los diferentes tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, ver por ejemplo D1, página 2, líneas 10-20. Una vez más, el documento D1 de ninguna manera habilita a un experto en la técnica para producir una forma de proteína de no-fusión de rhNaGlu como se reivindica en la reivindicación 1, y todos los intentos anteriores habían fracasado, ver por ejemplo D1 página 2, líneas 10-20. Por lo tanto, no se puede decir que la solución técnica de la reivindicación 1 era previsible.

3.7. La sociedad solicitante ha resuelto este problema, y se proporciona evidencia en los ejemplos prácticos de la solicitud de patente. En consecuencia, el objeto de la reivindicación 1 debe ser reconocido como que provee un efecto técnico que es sorprendente e inesperado en vista del estado de la técnica anterior - D1.

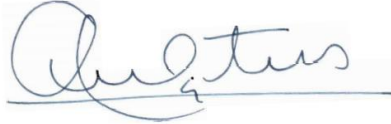
También se afirma que la provisión de una forma de proteína de no-fusión de una proteína con utilidad terapéutica es una ventaja técnica significativa. Es bien conocido que las proteínas de fusión contienen típicamente secuencias de aminoácidos no naturales formadas por la yuxtaposición de las secuencias de aminoácidos en el sitio de fusión. Estas secuencias no naturales son vistas como "externas" por el sistema inmunológico de un paciente y pueden inducir anticuerpos o células T de mediada inmunidad contra la proteína de fusión – lo cual puede limitar la utilidad terapéutica o hacer que la proteína de fusión sea inadecuada para uso terapéutico. Véase, por ejemplo, WO2007/085814.

3.8. Por su parte, el documento D3 es un artículo de análisis que se enfoca en estudios estructurales del receptor de manosa-6-fosfato dependiente de cationes (CD-MPR) y el receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes (CI-MPR) y proporciona la base para el reconocimiento de fosfomanosa y

mecanismos de carga y descarga de carga. (Ver D3, Resumen). De esta manera, no era posible que una persona experta en la materia tomara las enseñanzas de D1 y D3 para llegar a la invención que ahora se propone.

4. Después de haber modificado las reivindicaciones según las observaciones y sugerencias del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

Anexos

0603610co_memorialrespuestasegundoexamen_060416.docx