

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

*Por la cual se deniega una Patente de Invención*

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26  
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 8 de mayo de 2014, con el N° 14-098853-00000-0000 por SYNAGEVA BIOPHARMA CORP., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROTEÍNA NAGLU HUMANA RECOMBINANTE Y USOS DE LA MISMA", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/059708 del 11 de octubre de 2012.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 701 el 31 de julio de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2924, notificado por fijación en lista el 22 de marzo de 2016, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) 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.

**CUARTO:** Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14-098853 el 18 de agosto de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 12 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

**QUINTO:** 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.”*

**SEXTO:** Que en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 12 incluida(s) en el radicado bajo el N° 14-098853 del 18 de agosto de 2016, no cumple(n) los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

#### **6.1. Objeto de la invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una proteína NaGlu estable que sea enzimáticamente activa y que tenga propiedades físicas que le permitan atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) e introducirse de manera eficaz en los lisosomas de las células diana, para su uso terapéutico, por ejemplo, en el tratamiento del síndrome de Sanfilippo de tipo B.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composición que comprende una mezcla aislada de N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante cuya secuencia de aminoácidos se expone en 24 a 743 de SEC ID N° 1, 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.

#### **6.2. Determinación del estado de la técnica**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca 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 |
|------|-----------|--------|----------------------|
|------|-----------|--------|----------------------|

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

|    |                                                                                            |                                                                                        |                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| D1 | WO2009/131698                                                                              | "Phosphorylated Recombinant N-Acetyl-alpha-D-Glucosaminidase (NaGlu) and uses thereof" | 29/Octubre/2009 |
| D3 | Jung – Ja P. K. <i>et al.</i> , <i>Structural Biology</i> , 2009. Vol. 19, Pág. 534 – 542. | "Carbohydrate recognition by the mannose-6-phosphate receptors"                        | Octubre/2009    |

El documento D1<sup>1</sup> divulga proteínas de fusión recombinantes NaGlu fosforiladas, métodos de producción y usos de las mismas (Abstract).

El documento D3<sup>2</sup> divulga avances en los análisis estructurales de los receptores de manosa – 6 – fosfato (M6P) catión – dependiente (CD – MPR) y de manosa – 6 – fosfato (M6P) catión – independiente (CI – MPR), que evidencian las bases estructurales para el reconocimiento de los residuos fosfomanosílicos, proporcionando una mayor comprensión acerca de cómo cargan y descargan su carga esta clase de receptores (Abstract).

### **6.3. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

#### **Nivel Inventivo (Art18 D486).**

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, la composición que comprende una mezcla aislada de N – acetil – alfa – glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición que comprende una mezcla aislada de N – acetil – alfa – glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante cuya secuencia de aminoácidos se expone en 24 a 743 de SEQ ID NO: 1, en la que dicha mezcla comprende rhNaGlu que contiene estructuras*

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009131698A2&KC=A2&FT=D>  
2 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X09001328>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

*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” (Ver página 1 del radicado bajo el N° 14-098853 del 18 de agosto de 2016 ).*

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

**Tabla 1**

| <b>Características Esenciales</b>                                                                                 | <b>D1</b>                                                                                                                                                                 | <b>D3</b>                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición que comprende una mezcla aislada de N – acetil – alfa – glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante | Composición que comprende una proteína de fusión aislada recombinante que contiene N – acetil – alfa – glucosaminidasa (rhNaGlu) (Pág. 21, Rv. 19).                       | N – acetil – alfa – glucosaminidasa (Pág. 535, Fig. 1)                             |
| Comprende la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 de SEQ ID NO: 1                                   | Proteína NaGlu comprende la SEQ ID NO: 1 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos 80% de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 1 (Pág. 20, Rv. 12 – Fig. 3B). | No registra                                                                        |
| La N – acetil – alfa – glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante comprende manosa – 6 – fosfato (M6P).        | La proteína de fusión comprende una proteína NaGlu que contiene manosa – 6 – fosfato (Pág. 21, Rv. 19).                                                                   | Enzima lisosomal que adquiere una etiqueta M6P (Pág. 535, Fig. 1)                  |
| Proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína                                    | Proteína recombinante NaGlu unida a M6P (Pág. 8, líneas 1 – 11; Pág. 30 Fig. 14) (relación molar 1: 1)                                                                    | Cinco potenciales sitios de fosforilación en residuos de manosa (Pág. 535, Fig. 1) |

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 una composición que comprende una proteína de fusión recombinante aislada que contiene la proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa (NaGlu) con estructuras de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

glucano que comprenden manosa – 6 – fosfato, y un portador farmacéuticamente aceptable y/o un medio de cultivo (Pág. 4, líneas 12 - 14). En realizaciones específicas se indica que la proteína de fusión comprende una proteína NaGlu caracterizada por la SEQ ID NO: 1 (Pág. 20, Rv. 12 – Fig. 3B), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a los aminoácidos 24 a 743 de la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud (ver alineamientos).

CLUSTAL O(1.2.2) multiple sequence alignment

```

SOLICITUD_S1      MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDEAREAAAVRALVARLLGPGPAADFVSVERALAAMP
D1_S1             MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDEAREAAAVRALVARLLGPGPAADFVSVERALAAMP
*****

SOLICITUD_S1      GLDTYSLGGGGAARVRVIGSTGVAAAAGLHRYLRDFCGCHVAWSGSQRLRPLPAVPGE
D1_S1             GLDTYSLGGGGAARVRVIGSTGVAAAAGLHRYLRDFCGCHVAWSGSQRLRPLPAVPGE
*****

SOLICITUD_S1      LTEATPNIRYRYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMLNGINLALANSQQEATWQRYVL
D1_S1             LTEATPNIRYRYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMLNGINLALANSQQEATWQRYVL
*****

SOLICITUD_S1      ALGLTQAEINEFFTGPAFLAWGMGNLHTWDGFLPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRSGMTP
D1_S1             ALGLTQAEINEFFTGPAFLAWGMGNLHTWDGFLPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRSGMTP
*****

SOLICITUD_S1      VLPFAQHNPVAVTRVFPQNVTKMGSGHFNCSYSCSFLLAPEDIFPIIGSLFLRLI
D1_S1             VLPFAQHNPVAVTRVFPQNVTKMGSGHFNCSYSCSFLLAPEDIFPIIGSLFLRLI
*****

SOLICITUD_S1      KEFGTDHIYGADTFNEMQPPSEPSYLAATTAVYEAMTAVDTEAVMLLQGLFQHQPF
D1_S1             KEFGTDHIYGADTFNEMQPPSEPSYLAATTAVYEAMTAVDTEAVMLLQGLFQHQPF
*****

SOLICITUD_S1      WGPATPAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGPFIWCMHNFNGNHLFGAL
D1_S1             WGPATPAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGPFIWCMHNFNGNHLFGAL
*****

SOLICITUD_S1      EAVNGGPAAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGHRKDPVPLAAWVTSFAA
D1_S1             EAVNGGPAAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGHRKDPVPLAAWVTSFAA
*****

SOLICITUD_S1      RRYGVSHPDAGAARLLRLSVYNCSEACRGNHNSPLVRRPSLQMNITSIWYNSDVFEAW
D1_S1             RRYGVSHPDAGAARLLRLSVYNCSEACRGNHNSPLVRRPSLQMNITSIWYNSDVFEAW
*****

SOLICITUD_S1      RLLTSAPSLATSPAFRYDLDLTRQAVQELVSLYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLAY
D1_S1             RLLTSAPSLATSPAFRYDLDLTRQAVQELVSLYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLAY
*****

SOLICITUD_S1      ELLPALDEVLASDSRFLGSLWEQAAAASEAEADFYEQNSRYQLTLWGPENILDYAN
D1_S1             ELLPALDEVLASDSRFLGSLWEQAAAASEAEADFYEQNSRYQLTLWGPENILDYAN
*****

SOLICITUD_S1      KQLAGLVANYTTPRWRLFLALVDSVAQGTPFQHQFDKNVFLQEQAFVLSKQRYPSQPR
D1_S1             KQLAGLVANYTTPRWRLFLALVDSVAQGTPFQHQFDKNVFLQEQAFVLSKQRYPSQPR
*****

SOLICITUD_S1      GDTVDLAKKIFLKYYPFWAGSW
D1_S1             GDTVDLAKKIFLKYYPFWAGSW
*****

```

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S1 100.00 100.00
2: D1_S1        100.00 100.00
```

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1, son las siguientes: i) la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es de 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína, y ii) la proteína rhNaGlu que contiene manosa-6-fosfato (M6P) reclamada en la solicitud no se encuentra ligada a un segundo péptido para formar una proteína de fusión na.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a la segunda diferencia relacionada con las proporciones molares de los monosacáridos en la rhNaGlu, puesto que la solicitante demuestra que la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es de 1 a 3,2 moles de M6P por mol de proteína (Pág. 175, Tabla 3 – Radicado N° 14-098853-00000-0000), y no de 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína como se reclama en la reivindicación 1.

Respecto a la segunda diferencia, este despacho no encuentra un efecto técnico asociado a la misma toda vez que la fusión de rhNaGlu con otro péptido no altera su capacidad de ser interiorizada en los lisosomas (Pág. 172, Ejemplo 3 - Radicado N° 14-098853-00000-0000). Dicho ejemplo demuestra que la capacidad de interiorización de rhNaGlu en los lisosomas se encuentra relacionada únicamente a la presencia de M6P. Por otra parte, el ejemplo 5 (Pág. 178) divulga la proteína rhNaGlu fusionada con un péptido TfRL.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Como producir una proteína rhNaGlu alternativa, capaz de interiorizarse en los lisosomas de una célula humana.

Sin embargo, el documento D3 divulga los cinco potenciales sitios de fosforilación de residuos de manosa sobre la proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa NaGlu

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

(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). Adicionalmente, el mismo documento D1 divulga una composición que comprende una proteína de fusión recombinante aislada que contiene la proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa (NaGlu) con estructuras de manosa – 6 – fosfato (Pág. 4, líneas 12 - 14), la cual al igual que la alternativa propuesta por la solicitante, permite la internalización de dicha proteína, 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). Así mismo, se evidenció la reducción en el almacenamiento lisosomal relacionado con una baja concentración del glucosaminoglucano (GAG), sulfato de heparán (Pág. 19, Rv. 8 - Pág. 29, Fig. 13).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría la fosforilación de uno o más 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 y activar 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.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D3, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan características inventivas adicionales para la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

En referencia al argumento de la solicitante según el cual *“D1 se limita a proteínas de fusión y sus enseñanzas se alejan de la solución técnica de la reivindicación 1”*, este Despacho se permite aclarar que a pesar de que el documento D1 divulga una proteína de fusión que comprende una proteína NaGlu recombinante ligada a las apolipoproteínas E o B (Pág. 11, líneas 31 a 34), mientras que la solicitud reclama una proteína NaGlu recombinante humana (rhNaGlu) de no fusión; la alternativa propuesta divulgada en el documento D1 soluciona el problema técnico objetivo planteado en la presente solicitud, es decir proporciona una proteína de fusión recombinante humana, que comprende una proteína N – acetil – alfa – glucosaminidasa (NaGlu) fosforilada con manosa – 6 – fosfato, la cual es internalizada a través de mecanismos de endocitosis en una célula humana, que presenta deficiencia en la actividad enzimática de NaGlu (Pág. 26, Fig. 10A), siendo útil para tratar una enfermedad autosómica recesiva de almacenamiento lisosomal (LSD), como el síndrome de Sanfilippo de tipo B (Pág. 17, líneas 8 - 14).

Además como es evidente para una persona medianamente versada en la materia, y como lo indica el documento D1 (Pág. 8, líneas 12 a 18 – Pág. 17, líneas 8 a 14), el efecto técnico relacionado con la interiorización en los lisosomas de la proteína rhNaGlu, es decir la activación de dicha proteína, está dado gracias a la presencia de manosa-6-fosfato (M6P) sobre rhNaGlu, en donde la glucoproteína actúa de la misma manera que la proteína NaGlu nativa, siendo reconocida por y unida a los receptores de M6P presentes en la superficie celular, permitiendo la posterior interiorización en los lisosomas, y el correcto funcionamiento celular; por lo cual la M6P es el epítipo responsable de dirigir las glucoproteínas a los lisosomas. Cabe resaltar que como adicionalmente lo indica el documento D1, la función del resto adicional ligado a la proteína NaGlu, es decir por ejemplo la fusión de la apolipoproteína E (ApoE), es dirigir de manera más eficaz dicha proteína activada, a una amplia gama de células y tejidos, en especial al sistema nervioso central (SNC) (Pág. 16, líneas 22 a 30), en donde específicamente la proteína de fusión rhNaGlu-ApoE, es capaz de unirse al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Pág. 16, líneas 22 a 30). Por lo tanto es evidente que el hecho de que la alternativa propuesta en el documento D1 comprenda un segundo resto polipeptídico, no es relevante para el efecto técnico atribuido a la modalidad específica reclamada en la presente solicitud, ya que este depende exclusivamente de que la proporción molar de M6P a proteína rhNaGlu sea la indicada para restablecer la actividad de la

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

proteína NaGlu, e internalizarla en los lisosomas de una célula de un mamífero que presenta deficiencia de la misma.

Por otro lado cabe resaltar que la reivindicación 1 se encuentra encabezada en términos del enlace gramatical “*comprende*”, el cual corresponde a una expresión de transición de tipo abierto, en donde dicha reivindicación no solo puede incluir la mezcla de la proteína rhNaGlu que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), sino otros elementos nos mencionados en la misma reivindicación. De hecho la misma solicitante en una modalidad de la invención indica que la rhNaGlu puede ser una proteína de fusión que comprende un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en el ligando del receptor de transferrina (TFRL), el ligando del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF2R), y ligando del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Pág. 36, Radicado bajo el N° 14098853 del 8 de mayo de 2014). Cabe resaltar que dicha modalidad es planteada en el documento D1, al incluir un resto adicional ligado a la proteína NaGlu, para producir la proteína de fusión rhNaGlu-ApoE, la cual es capaz de dirigirse y unirse eficientemente al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Pág. 16, líneas 22 a 30); siendo el desarrollo de proteínas de fusión, la opción más apropiada, y la que de manera obvia la persona normalmente versada en la materia emplearía para poder dirigir la proteína rhNaGlu a una célula humana específica, tal como un fibroblasto cutáneo, un hepatocito o un macrófago, que presenta deficiencia de la misma.

En relación al argumento de la solicitante según el cual “*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)*”, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo afirmado por la solicitante, el documento D1 indica en la Figura 6 que si se presentó captación celular en fibroblastos por parte de rhNaGlu. Sin embargo cabe resaltar que dicha capacitación fue muy baja en laNaGlu-ApoB, y considerablemente mejor en la proteína de fusión rhNaGlu-ApoE. Adicionalmente el documento D1 demuestra la interiorización de rhNaGlu por endocitosis mediada por el receptor de M6P, a través de ensayos de inhibición de M6P, en donde se añade M6P libre a fibroblastos MPS IIIB, en donde se mide la actividad enzimática (Pág. 17, Ejemplo 2, líneas 16 a 33). Sin embargo como se demuestra en la Figura 12 (Pág. 17, Ejemplo 2, líneas 28 a 33), los fibroblastos con MPS IIIB no muestran ninguna actividad NaGlu,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

sugiriendo una inhibición eficaz de la captación por NaGlu por M6P libre, mientras que los fibroblastos con MPSIII tratados con rhNaGlu y la proteína de fusión rhNaGlu-ApoE en ausencia de M6P libre presentan actividad enzimática, lo cual sugiere que tanto la rhNaGlu y la proteína de fusión rhNaGlu-ApoE si se interiorizaron en los fibroblastos deficientes en NaGlu (Pág. 28/30, Fig. 12).

En referencia al argumento de la solicitante según el cual, *“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 que no fue provista por D1 o por ninguna otra técnica anterior”*, este Despacho se permite aclarar que la proteína de fusión recombinante aislada que comprende la proteína N-acetil-alfa-glucosaminidasa (NaGlu), manosa-6-fosfato y la apolipoproteína E (rhNaGlu-ApoE) divulgada en D1, demostró la internalización celular a través de endocitosis mediada por clatrina, empleando el mismo mecanismo de la proteína NaGlu nativa, uniéndose al receptor de la M6P, indicando que dicha proteína de fusión recombinante podría ser empleada para uso terapéutico (Pág. 17, líneas 1- 14). Esto se demostró durante la evaluación *in vivo* en ratones MPS IIIB, en donde la expresión de NaGlu en el hígado de estos organismos dio lugar a la producción de una enzima activa capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (Pág. 18, líneas 1- 9). También se empleó un modelo canino de MPS IIIB, en donde la expresión de la enzima quimérica en el hígado de los perros afectados por MPS IIIB, podría prevenir signos neurológicos de la enfermedad (Pág. 18, ejemplo 3). Adicionalmente se evidenció la reducción en el almacenamiento lisosomal relacionado con bajas concentraciones de glucosaminoglucanos (GAG) (Pág. 29, Fig. 13). Finalmente cabe destacar que el documento D1 divulga la estructura aminoácida de la proteína NaGlu humana recombinante según la SEQ ID NO: 1 (Pág. 19, R- 2), correspondiente al componente activo de la composición reclamada en la presente solicitud. En consecuencia el efecto técnico asociado a dicha composición, no es inesperado, ni sorprendente a la luz de las enseñanzas de los documentos D1.

En referencia al argumento de la solicitante según el cual *“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”*, este Despacho se permite reiterar que para una persona normalmente versada en la materia, es evidente que la ausencia o escasez

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

de restos de M6P en una proteína NaGlu secretada evitaría su internalización eficaz en células diana, como por ejemplo en fibroblastos humanos. En este aspecto el documento D1 resalta la importancia de fosforilar la enzima recombinante NaGlu con M6P, para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (Pág. 16, líneas 21- 34 - Pág. 17, líneas 1- 14), y sugiere un método que permite incrementar los niveles de M6P en una proteína recombinante NaGlu (Pág. 5, líneas 1 – 8); demostrando a partir de la evaluación *in vivo* en ratones MPS IIIB, que la expresión de NaGlu en el hígado de estos organismos daba lugar a la producción de una enzima activa capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (Pág. 18, líneas 1- 9). Por otro lado el documento D3 divulga los cinco sitios potenciales 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 cual una persona versada en la materia llegaría de manera obvia a la relación molar de M6P respecto a la proteína rhNaGlu, a partir de la fosforilación de los cinco residuos de manosa de la proteína NaGlu sugeridos en el documento D3, incrementando así la concentración de esta enzima lisosomal, permitiendo el desarrollo de potenciales terapias de reemplazo enzimático; y por lo tanto el objeto reclamado en la presente solicitud no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

**SÉPTIMO:** Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “PROTEÍNA NAGLU HUMANA RECOMBINANTE”

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 64311

Ref. Expediente N° 14098853

**RESUELVE**

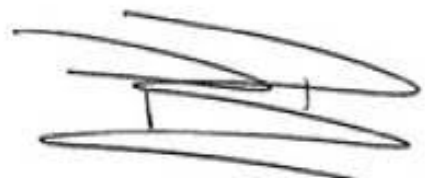
**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada “PROTEÍNA NAGLU HUMANA RECOMBINANTE”.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a SYNAGEVA BIOPHARMA CORP., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., a los 29 de septiembre de 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**  
Superintendente de Industria y Comercio

TOBOS MATEUS ANDREA  
tobos@tobos.com.co

Elaboró: MARIO ANDRÉS FORERO  
Revisó: SANDRA CAROLINA CRESPO  
Revisó: Pablo Felipe Robledo del Castillo  
Aprobó: José Luis Londoño Fernández