

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Señor(a)
AMICUS THERAPEUTICS, INC.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/053252				
Fecha de Presentación Internacional	30 de septiembre de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Reivindicaciones:	N° NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Dibujos:	N° NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Secuencias:	N° NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Respuesta del solicitante:	N° NC2017/0002776	02 de agosto de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/057,842 Fecha: 30 de septiembre de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/057,847 Fecha: 30 de septiembre de 2014	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/112,463 Fecha: 5 de febrero de 2015 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/135,345 Fecha: 19 de marzo de 2015
--	---

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 27 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Título de la solicitud: “COMPOSICIÓN DE ALFA GLUCOSIDASA HUMANA RECOMBINANTE Y MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN” (Rad. N° NC2017/0002776 del 02 de agosto de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar productos de rhGAA recombinantes que permitan tratar una afección, trastorno o enfermedad asociada con rhGAA lisosomal insuficiente, tal como la Enfermedad de Almacenamiento de Glucógeno Tipo II (Enfermedad de Pompe).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición de rhGAA derivada de células CHO que contiene una cantidad de rhGAA que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P más elevada que la rhGAA convencional tal como se ejemplifica por Lumizyme®.

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 5/07, C12N 5/10.

4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal(es) (d))

El objeto de las reivindicaciones 18 a 27 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que hacen referencia a un método para tratar una afección, trastorno o enfermedad asociado con rhGAA lisosomal insuficiente, que comprende administrar a un sujeto, una composición de rhGAA derivada de células CHO que comprende una cantidad de rhGAA que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P más elevada que la rhGAA convencional, en donde el sujeto padece la enfermedad de Almacenamiento de Glucógeno Tipo II (Enfermedad de Pompe).

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no es clara porque no define una composición de rhGAA en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas propias de dicha composición. En este sentido no se define el perfil de glicosilación exacto de la rhGAA especificando las especies de glicanos, el porcentaje relativo de cada especie y las posiciones de los residuos aminoácidos exactos donde se encuentran los oligosacáridos N-enlazados. Cabe resaltar que el capítulo descriptivo evidencia la caracterización de oligosacáridos de rhGAA ATB-200, en donde se demuestra que dicha enzima recombinante presenta un alto porcentaje de estructuras monofosforiladas y bis-fosforiladas. Además se estableció que cada molécula de ATB200 contiene al menos una estructura de N-glicano bis-M6P natural (Pág. 55 y 56, Fig. 9 - Radicado NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017). Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y por eso debe comprender todas las características técnicas esenciales de la composición que comprende una proteína α -glucosidasa humana recombinante (rhGAA),

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

con el objetivo de distinguir la invención inequívocamente del estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

2. La reivindicación 1 no es clara porque define una composición de rhGAA en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con la modificación estructural, al indicar que esta contiene una cantidad de rhGAA que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P más elevada que la rhGAA convencional tal como se ejemplifica por Lumizyme® (Alglucosidasa alfa; CAS 420794-05-0). En este caso la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere a la solicitante definir la composición de rhGAA exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales, es decir mencionando la cantidad, porcentaje o grado de glicosilación de la proteína α -glucosidasa humana recombinante (rhGAA), igualmente, se sugiere omitir las referencias a marcas comerciales.
3. La reivindicación 2 no tiene sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de la secuencia de aminoácidos que caracteriza a la rhGAA reclamada, sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifiquen el reclamar moléculas con un 95% de identidad respecto a la secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 1 (alfa glucosidasa humana), de manera que se demuestre que una molécula que tenga una estructura con dichas características sea capaz de fijarse eficientemente en el receptor CIMPR en células musculares y posteriormente incrementar la concentración de rhGAA en los lisosomas, degradando enzimáticamente el glucógeno acumulado. Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencia citada en esta reivindicación por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.

Página 4 de 18

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

4. Las reivindicaciones 1 a 10 no son claras porque las expresiones “*más elevada*”, “*al menos*”, “*30% o más*”, “*50% o más*”, “*oscila entre*”, “*más de 3 mol/mol de M6P y más de 4 mol/mol de ácido siálico*”, “*no más de 6.5%*”, y “*no más de 15%*”, son imprecisas, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
5. La reivindicación 12 no es clara porque define una composición de rhGAA en términos de su proceso de fabricación, al indicar que la rhGAA es producida por la línea de células CHO ATB200-001-X5-14 o por un sub-cultivo de la misma. Se le sugiere a la solicitante definir la composición de rhGAA exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales, es decir mencionando la cantidad, porcentaje o grado de glicosilación de la proteína α -glucosidasa humana recombinante (rhGAA), igualmente, se sugiere omitir las referencias a marcas comerciales.
6. La reivindicación 13 no es clara porque no define la chaperona específica que se combina con la rhGAA ATB-200 con el objetivo de mejorar la eliminación de glucógeno de los tejidos diana, y mejorar la patología del músculo. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 30 de septiembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	McVie-Wylie A. J. <i>et al.</i> , 2008. <i>Mol Genet Metab.</i> Vol. 94(4), Pag. 448 – 455.	<i>“Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid α-glucosidase preparations evaluated for the treatment</i>	01/Agosto/2008

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

		<i>of pompe disease</i>	
D2	Amalfitano Andrea et al., 2001.	<i>"Recombinant human acid a-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial"</i>	01/Marzo/2001
D3	WO2013013017	"Compositions and methods for modifying the glycosylation of lysosomal storage disorder therapeutics"	24/Enero/2013
D4	US7785856	"Acid alpha-glucosidase and fragments thereof"	31/agosto/2010

El documento D1¹ divulga las propiedades *in vitro* e *in vivo* de una α -glucosidasa humana recombinante (rhGAA) derivada de células CHO, la cual fue analizada en un modelo murino de la enfermedad de Pompe (Abstract).

El documento D2² divulga un estudio que investiga la seguridad y eficacia de una terapia enzimática basada en enzimas α -glucosidasa humana recombinantes (rhGAA), para tratar la enfermedad de almacenamiento de glucógeno infantil tipo II (GSD-II) (Abstract).

El documento D3³ divulga composiciones y métodos para producir proteínas lisosomales que presentan una estructura de glicano modificada, de manera que la proteína puede ser administrada eficazmente en los lisosomas de células diana (por ejemplo, a través de endocitosis mediada por manosa-6-fosfato) (Abstract).

El documento D4⁴ divulga terapias que comprenden una alfa-glucosidasa ácida dirigida que se localiza en el lisosoma. Los productos terapéuticos dirigidos incluyen un agente terapéutico, GAA, y un resto de direccionamiento que se une a un

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774491/>

²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286229>

³<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2013013017A2&KC=A2&FT=D>

⁴<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7785856B2&KC=B2&FT=D>

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

receptor sobre una superficie exterior celular, permitiendo la localización subcelular apropiada del agente terapéutico diana tras la internalización del receptor (Asbtract).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición de rhGAA derivada de células CHO que contiene una cantidad de rhGAA que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P más elevada que la rhGAA convencional tal como se ejemplifica por Lumizyme® (Alglucosidasa alfa; CAS 420794-05-0)”* (Pág. 1, Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D1
Una composición de rhGAA derivada de células CHO	Composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), útil en el terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de la enfermedad de Pompe (Pág. 2, Párr. 2).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulga la comparación directa *in vitro* e *in vivo* de tres composiciones distintas que comprenden una alfa-glucosidasa ácida recombinante humanas (rhGAA), que condujeron a la aprobación de terapias de reemplazo enzimático (ERT) en Europa, EE. UU., Canadá y Japón para el tratamiento de la enfermedad de Pompe (Pág. 2, Párr. 2). En este sentido se purificaron diversas formas de GAA, que incluyen una rhGAA (tgGAA) producida transgénicamente; una GAA derivada de células CHO (CHO-GAA); y una forma de rhGAA modificada con carbohidratos (HP-GAA) (Pág. 3, Párr. 2). Los resultados demostraron que todas las formas de rhGAA contenían manosa-6-fosfato (M6P), en donde HP-GAA presentaba un nivel más elevado de M6P que las preparaciones de CHO-GAA o tgGAA (Pág. 17, Tabla 1). Los grupos M6P de HP-GAA y CHO-GAA contenían exclusivamente fosfomonoésteres, mientras que los glicanos tg-GAA contenían una combinación de fosfomonoésteres y fosfodiésteres con N-

Página 7 de 18

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

acetilglucosamina (GlcNAc). Además el análisis del perfil de oligosacáridos confirmó la presencia de bis-manosa-6-fosfato adicional en HP-GAA en relación con las otras enzimas (Fig. 1b) . El análisis de glicoformas (Pág. 18, Tabla 2) reveló que los siete sitios de N-glicosilación de CHO-GAA y tgGAA estaban compuestos por una mezcla de oligomanosa, oligomanosa fosforilada y estructuras oligosacáridas complejas.

Adicionalmente se indica que la forma HP-GAA presentó la mayor afinidad relativa para el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente soluble (sCIMP_R) inmovilizado frente a la forma tgGAA (Fig. 2a). Aunque CHO-GAA y tgGAA tenían cantidades similares de M6P, los residuos de M6P encontrados en tgGAA estaban cubiertos por GlcNAc y, por lo tanto, eran menos accesibles para el sCIMP_R inmovilizado (Pág. 7, Párr. 2).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición de rhGAA derivada de células CHO que contiene una cantidad de rhGAA que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P más elevada que la rhGAA convencional tal como se ejemplifica por Lumizyme® (Alglucosidasa alfa; CAS 420794-05-0)”* (Pág. 1, Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D2
Una composición de rhGAA derivada de células CHO	Composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), aplicada a pacientes con enfermedad de Pompe (Pág. 134, Col. 1, Párr. 1).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, en el cual se divulga una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), la cual es capaz de mejorar las funciones cardíacas y esqueléticas en pacientes que presentan la enfermedad de Pompe (Pág. 137, Col. 2, Párr. 2).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 2 consiste en: *“La composición de rhGAA de la reivindicación 1, en donde la rhGAA comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95% idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 1”* (Pág. 1, Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales (Rv. 2 modalidad Rv. 1)	D1	D4
Una composición de rhGAA derivada de células CHO	Composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), útil en el terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de la enfermedad de Pompe (Pág. 2, Párr. 2).	Alfa-glucosidasa ácida (GAA) que se puede expresar de forma recombinante (Col. 2, líneas 8 a 13).
Donde la rhGAA comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95% idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 1.	No registra	Secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54 que caracteriza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) humana silvestre (Listado de secuencias).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga la comparación directa *in vitro* e *in vivo* de tres composiciones distintas que comprenden una alfa-glucosidasa ácida recombinante humanas (rhGAA), que condujeron a la aprobación de terapias de reemplazo enzimático (ERT) en Europa, EE. UU., Canadá y Japón para el tratamiento de la enfermedad de Pompe (Pág. 2, Párr. 2). En este sentido se purificaron diversas formas de GAA, que incluyen una rhGAA (tgGAA) producida transgénicamente; una GAA derivada de células CHO (CHO-GAA); y una forma de

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

rhGAA modificada con carbohidratos (HP-GAA) (Pág. 3, Párr. 2). Los resultados demostraron que todas las formas de rhGAA contenían manosa-6-fosfato (M6P), en donde HP-GAA presentaba un nivel más elevado de M6P que las preparaciones de CHO-GAA o tgGAA (Pág. 17, Tabla 1). Los grupos M6P de HP-GAA y CHO-GAA contenían exclusivamente fosfomonoésteres, mientras que los glicanos tg-GAA contenían una combinación de fosfomonoésteres y fosfodiésteres con N-acetilglucosamina (GlcNAc). Además el análisis del perfil de oligosacáridos confirmó la presencia de bis-manosa-6-fosfato adicional en HP-GAA en relación con las otras enzimas (Fig. 1b). El análisis de glicoformas (Pág. 18, Tabla 2) reveló que los siete sitios de N-glicosilación de CHO-GAA y tgGAA estaban compuestos por una mezcla de oligomanosa, oligomanosa fosforilada y estructuras oligosacáridas complejas.

Adicionalmente se indica que la forma HP-GAA presentó la mayor afinidad relativa para el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente soluble (sCIMP_R) inmovilizado frente a la forma tgGAA (Fig. 2a). Aunque CHO-GAA y tgGAA tenían cantidades similares de M6P, los residuos de M6P encontrados en tgGAA estaban cubiertos por GlcNAc y, por lo tanto, eran menos accesibles para el sCIMP_R inmovilizado (Pág. 7, Párr. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2, y la composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D1, consiste en que la rhGAA reclamada por la solicitante comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95% idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 1.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define adecuadamente la estructura aminoácida de la proteína recombinante (con su respectivo SEQ ID No.), y el perfil de glicosilación exacto de la rhGAA especificando las especies de glicanos, el porcentaje relativo de cada especie y las posiciones de los residuos aminoácidos exactos donde se encuentran los oligosacáridos N-enlazados. Cabe resaltar que el capítulo descriptivo evidencia la caracterización de oligosacáridos de rhGAA ATB-200, en donde se demuestra que dicha enzima recombinante presenta un alto porcentaje de estructuras monofosforiladas y bis-fosforiladas. Además se estableció que cada

Página 10 de 18

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

molécula de ATB200 contiene al menos una estructura de N-glicano bis-M6P natural (Pág. 55 y 56, Fig. 9 - Radicado NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D1, para producir una proteína rhGAA alternativa, que permita aumentar los niveles de dicha proteína en los lisosomas, siendo útil en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.

Sin embargo el documento D4 ya divulgaba la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54, que caracteriza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) humana silvestre (Listado de secuencias), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 reclamada por la solicitante (ver alineamientos).

```
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: SOLICITUD_S1 100.00 100.00
2: D4_S54 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S1      MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA      60
D4_S54            MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA      60
*****

SOLICITUD_S1      SRPGPRDAQAHGPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGA      120
D4_S54            SRPGPRDAQAHGPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGA      120
*****

SOLICITUD_S1      QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH      180
D4_S54            QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH      180
*****

SOLICITUD_S1      FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF      240
D4_S54            FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF      240
*****

SOLICITUD_S1      FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA      300
D4_S54            FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA      300
*****

SOLICITUD_S1      LEDGGSAGHVFLNNSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVG      360
D4_S54            LEDGGSAGHVFLNNSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVG      360
*****
```



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

SOLICITUD_S1 D4_S54	PFMPYWGFLGFLHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRDFTFNKDG PFMPYWGFLGFLHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRDFTFNKDG *****	420 420
SOLICITUD_S1 D4_S54	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPFYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPFYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV *****	480 480
SOLICITUD_S1 D4_S54	WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN *****	540 540
SOLICITUD_S1 D4_S54	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIASHRALVKARGTRPFVISR PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIASHRALVKARGTRPFVISR *****	600 600
SOLICITUD_S1 D4_S54	STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR *****	660 660
SOLICITUD_S1 D4_S54	WTQLGAFYFPMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG WTQLGAFYFPMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG *****	720 720
SOLICITUD_S1 D4_S54	ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI *****	780 780
SOLICITUD_S1 D4_S54	EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP *****	840 840
SOLICITUD_S1 D4_S54	MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ *****	900 900
SOLICITUD_S1 D4_S54	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC *****	952 952

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54, que caracteriza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) humana divulgada en el documento D4, y las enseñanzas para producir una composición que comprende una rhGAA derivada de células CHO que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P divulgadas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 2 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D4, carece de nivel inventivo (Art. 18).

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Las reivindicaciones 3 a 17, no mencionan alguna característica que haga inventiva la composición de la reivindicación 2, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La reivindicación 2 consiste en: *“La composición de rhGAA de la reivindicación 1, en donde la rhGAA comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95% idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 1”* (Pág. 1, Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales (Rv. 2 modalidad Rv. 1)	D3	D4
Una composición de rhGAA derivada de células CHO	Composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), expresada en células CHO (Pág. 13, Párr. [0046], [0047] - Pág. 15, Párr. [0053] - Pág. 21, Párr. [0086] - [0087]).	Alfa-glucosidasa ácida (GAA) que se puede expresar de forma recombinante (Col. 2, líneas 8 a 13).
Donde la rhGAA comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95% idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 1.	No registra	Secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54 que caracteriza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) humana silvestre (Listado de secuencias).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga una composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), expresada en células CHO (Pág. 13, Párr. [0046], [0047] - Pág. 15, Párr. [0053] - Pág. 21, Párr. [0086] - [0087]). En realizaciones particulares se indica que la composición se caracteriza porque aproximadamente el 60% de las moléculas de la proteína lisosomal están glicosiladas; la relación de manosa-6-fosfato a proteína lisosomal glicosilada es de aproximadamente 1:1 (mol:mol) (Pág. 10, Párr. [0038]); y entre el 5% y el 60% de las moléculas de la proteína lisosomal glicosilada comprenden un glicano que presenta al menos dos grupos manosa-6-fosfato (es decir, un glicano bis-fosforilado) (Pág. 11,

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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Párr. [0038]). El glicano bis-fosforilado se une al receptor de M6P con una afinidad que es aproximadamente 3500 veces mayor que la de un glicano mono-fosforilado (Pág. 11, Párr. [0040]). Finalmente se divulga un método para producir una composición de rhGAA derivada de células CHO (Pág. 17, Párr. [0077] – Pág. 20, Párr. [0082] - Pág. 21, Párr. [0086] - [0087]), y un método para producir una línea de células CHO, que comprende transformar una célula CHO con ADN que codifica una proteína lisosomal recombinante (Pág. 53, Párr. [0181] - Pág. 54, Párr. [0182 - 0185]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2, y la composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D3, consiste en que la rhGAA reclamada por la solicitante comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95% idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 1.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define adecuadamente la estructura aminoácida de la proteína recombinante (con su respectivo SEQ ID No.), y el perfil de glicosilación exacto de la rhGAA especificando las especies de glicanos, el porcentaje relativo de cada especie y las posiciones de los residuos aminoácidos exactos donde se encuentran los oligosacáridos N-enlazados. Cabe resaltar que el capítulo descriptivo evidencia la caracterización de oligosacáridos de rhGAA ATB-200, en donde se demuestra que dicha enzima recombinante presenta un alto porcentaje de estructuras monofosforiladas y bis-fosforiladas. Además se estableció que cada molécula de ATB200 contiene al menos una estructura de N-glicano bis-M6P natural (Pág. 55 y 56, Fig. 9 - Radicado NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D3, para producir una proteína rhGAA alternativa, que permita aumentar los niveles de dicha proteína en los lisosomas, siendo útil en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Sin embargo el documento D4 ya divulgaba la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54, que caracteriza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) humana silvestre (Listado de secuencias), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 reclamada por la solicitante (ver alineamientos).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

1: SOLICITUD_S1 100.00 100.00
2: D4_S54 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S1	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSSGSSPVLEETHPAHQQGA	60
D4_S54	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSSGSSPVLEETHPAHQQGA	60

SOLICITUD_S1	SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGA	120
D4_S54	SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGA	120

SOLICITUD_S1	QMGQWPCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTRLDDVMMETENRLH	180
D4_S54	QMGQWPCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTRLDDVMMETENRLH	180

SOLICITUD_S1	FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF	240
D4_S54	FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF	240

SOLICITUD_S1	FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA	300
D4_S54	FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA	300

SOLICITUD_S1	LEDGGSAGHVFLNSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGY	360
D4_S54	LEDGGSAGHVFLNSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGY	360

SOLICITUD_S1	PFMPFYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNLDDYMSRRDFTFNKDG	420
D4_S54	PFMPFYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNLDDYMSRRDFTFNKDG	420

SOLICITUD_S1	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPFYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV	480
D4_S54	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPFYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV	480

SOLICITUD_S1	WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN	540
D4_S54	WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN	540

SOLICITUD_S1	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR	600
D4_S54	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR	600



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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

SOLICITUD_S1 D4_S54	STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR *****	660 660
SOLICITUD_S1 D4_S54	WTQLGAFYFPMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG WTQLGAFYFPMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG *****	720 720
SOLICITUD_S1 D4_S54	ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI *****	780 780
SOLICITUD_S1 D4_S54	EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP *****	840 840
SOLICITUD_S1 D4_S54	MALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ MALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ *****	900 900
SOLICITUD_S1 D4_S54	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC *****	952 952

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54, que caracteriza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) humana divulgada en el documento D4, y las enseñanzas para producir una composición que comprende una rhGAA derivada de células CHO que contiene N-glicanos que portan mono-manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P divulgadas en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 2 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D3 y D4, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 3 a 17, no mencionan alguna característica que haga inventiva la composición de la reivindicación 2, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
------	-----------	------------------	----------------------



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

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

		afectadas	
D1	Mcvie-Wylie A. J. <i>et al.</i> , 2008. <i>Mol Genet Metab.</i> Vol. 94(4), Pag. 448 – 455.	1	Novedad
D1	Mcvie-Wylie A. J. <i>et al.</i> , 2008. <i>Mol Genet Metab.</i> Vol. 94(4), Pag. 448 – 455.	2 a 17	Nivel inventivo
D2	Amalfitano Andrea <i>et al.</i> , 2001.	1	Novedad
D3	WO2013013017	2 a 17	Nivel inventivo
D4	US7785856	2 a 17	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

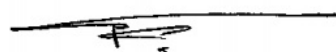
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5805

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ