

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 64311 del 29 de Septiembre de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: "PROTEÍNA NAGLU HUMANA RECOMBINANTE", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486, al estimar que las reivindicaciones 1 a 12 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de Noviembre de 2016 con el número NC2016/0004108 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SYNAGEVA BIOPHARMA CORP., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente sostiene que la invención bajo estudio se refiere a composiciones que comprenden la proteína NaGlu humana recombinante (rhNaGlu) de uso terapéutico, por ejemplo, en el tratamiento del síndrome Sanfilippo de tipo B. A continuación, la sociedad recurrente señala que este síndrome es una enfermedad causada por una deficiencia en la enzima lisosomal N-acetil- α -D-glucosaminidasa (NaGlu), necesaria para la degradación del sulfato de heparán como parte de la descomposición por etapas de los glucosaminoglucanos (GAG) en el lisosoma; de manera que el tratamiento comprende la administración de NaGlu a las personas que padecen la enfermedad.

La sociedad recurrente sostiene que el problema técnico estriba en las dificultades que se presentan en la administración de la proteína NaGlu humana recombinante (rhNaGlu) producida por células de mamífero que tienen la secuencia de aminoácidos nativa. La proteína recombinante humana ha sido administrada en el sistema nervioso central por vía intratecal y dirigida al líquido cefaloraquídeo de ratones deficientes en NaGlu, pero la dificultad de esta administración se presenta por la baja biodistribución en el cerebro por acumulación excesiva en el revestimiento ependimal de los ventrículos y falta de M6P que permita la captación celular. Tampoco ha sido posible la administración sistémica de la proteína por vía intravenosa para que alcance los niveles requeridos en cerebro y con el agravante que los métodos de administración: intratecal e intravenoso son altamente invasivos.

Otro problema asociado a la administración de la proteína NaGlu señalado por la sociedad recurrente tiene que ver con la falta de fosforilación en N-glucanos en las proteínas NaGlu obtenidas de la secreción de células de mamíferos, de manera que se imposibilita aún más el transporte hacia un tejido objetivo, para acreditar este hecho, la sociedad recurrente se refiere a la publicación de Zhao et. al. (2000).

La sociedad recurrente señala que en vista de las circunstancias anteriores, la sociedad recurrente desarrolló una composición estable que comprende NaGlu enzimáticamente activa y con propiedades físicas que le permiten atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y ser internada en lisosomas de las células objetivo y poder contrarrestar el curso de la enfermedad. Asimismo, la sociedad recurrente sostiene que la proteína recombinante rhNaGlu producida por los inventores presenta patrones de glicosilación que le permiten atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar a las células del sistema nervioso.

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

Otras ventajas mencionadas por la sociedad recurrente tienen que ver con el hecho que el tratamiento de reemplazo de enzimas en un paciente humano con el síndrome de Sanfilippo de tipo B sea más tolerable porque reduce al mínimo la necesidad de aumentar la cantidad y frecuencia de la dosis y disminuye el riesgo de inmunogenicidad.

En relación con el resultado del examen de nivel inventivo, la sociedad recurrente sostiene que no es posible derivar de manera evidente la invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

En primer lugar, la sociedad recurrente sostiene que la proteína incluida en la composición reivindicada no es una proteína de fusión, mientras que tanto en D1 como en D3 se presentan proteínas de fusión y además, señala lo siguiente: “(...) *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)*”. A continuación, la sociedad recurrente sostiene que esta diferencia no se debe pasar de forma inadvertida porque con la invención se supera el prejuicio técnico asociado a la estructura fusionada de la proteína.

En consecuencia, la sociedad recurrente concluye que a partir del documento D1 no era posible anticipar la estructura incorporada en la composición reivindicada toda vez que el documento D1 sugiere que no es posible producir una versión de la proteína sin fusión de NaGlu humano: “(...) *la invención de D1 desarrolló una proteína de fusión con un grado fosforilación mayor a que tendría una proteína que no fuera de fusión (como es este caso), para de esta manera lograr la adecuada absorción de la proteína en las células de interés. Es decir, que para los inventores del documento D1 era necesario hacer una proteína de fusión porque la fosforilación insuficiente de manosa en NaGlu era un problema específico de la misma proteína NaGlu. (Véase Yogalingam et al., Biochemica Biophysica Acta 2000, 1502: 415-425). Este artículo que cita el documento D1, adjunto, muestra que los resultados de experimentos de etiquetado 35S demuestran que sólo 0.36% de NaGlu recombinante fue fosforilada y la mayoría no fue manosa-6-fosforilada (ver página 424, columna izquierda, resaltado en amarillo). Yogalingam también observó fosforilación débil del rhNaGlu secretado expresado en células HeLa. Basado en estos resultados, y resultados similares obtenidos por otros investigadores, Yogalingam concluye que la fosforilación débil del NaGlu tipo natural secretado era “específica del NaGlu” en lugar de ser específica del sistema del expresión*”.

La sociedad recurrente sostiene que: “(...) *El mismo Despacho reconoce que el documento D1 muestra cómo la proteína fusionada SI funciona, o sí presenta absorción en las células objetivo, mientras que la que no es fusionada (como la del invento de Synageva) no se absorbe suficientemente. Por lo tanto, un inventor que hubiera leído el documento D1 en conjunto con D2 o cualquier otro documento, no se hubiera puesto en la tarea de preparar una proteína NaGlu recombinante humana sin fusión, porque ya le habían comprobado que no tenía un buen patrón de entrega celular*”.

A continuación, la sociedad recurrente sostiene que las reivindicaciones de la solicitud no pretenden incluir una proteína NaGlu humana fusionada dentro del alcance del capítulo reivindicatorio modificado. La sociedad recurrente sostiene que: “(...) *Si en algún párrafo de la descripción se plantea la posibilidad de que la proteína NaGlu de la invención sea fusionada, las reivindicaciones no incluyen esta opción puesto que solo se limitan a proteínas no fusionadas*”.

En relación con las modificaciones aportadas con motivo de la presentación del recurso, la sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) *La reivindicación 1 ha sido modificada para indicar que el rhNaGlu consiste en sin usar la frase “comprende” (objetada por el Examinador) la secuencia de aminoácidos especificada. Por lo tanto, el rhNaGlu objeto de la presente invención no puede estar en forma de una proteína de fusión*”. Además, la sociedad recurrente señala que: “(...) *Se eliminaron las reivindicaciones 6, 7 y 11*” y canceló la tasa correspondiente a la modificación.

La sociedad recurrente dirige la atención del examinador a los resultados mostrados en la memoria descriptiva y en las tablas presentadas y concluye que: “(...) *la obtención de una forma de proteína de no-fusión de una proteína que tenga probadamente utilidad terapéutica es una ventaja técnica significativa. Es bien conocido que las proteínas de fusión contienen típicamente*

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

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 ‘externa’ 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”.

A continuación, la sociedad recurrente sostiene que la invención cuenta con nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3 en combinación, en la medida que la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se había intentado resolver antes sin éxito, de manera que la invención representa un avance tecnológico. De otra parte, la sociedad recurrente sostiene que la composición presenta efectos técnicos sorprendentes y supera un prejuicio técnico, en la medida que los expertos habrían escogido una proteína fusionada en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

En relación con las proporciones molares de los monosacáridos en la rhNaGlu, la sociedad recurrente sostiene que la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es de 1 a 3,2 moles de M6P por mol de proteína y no de 1 a 6 moles de M6P. Adicionalmente, la sociedad recurrente señala que no existe fundamento en la norma de patentes que obligue a la sociedad recurrente para que presente ejemplos probables dentro del rango reclamado.

Finalmente, la sociedad recurrente sostiene que frente al invento se han concedido patente en Nueva Zelanda y Estados Unidos de América y aun cuando reconoce que no son vinculantes para el Despacho los considera antecedentes de patentabilidad para las reivindicaciones discutidas en la solicitud.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

En vista de la modificación allegada por la sociedad recurrente, con el radicado bajo el número NC2016/00004108 de fecha 11 de noviembre de 2016, este Despacho encuentra que la invención corresponde a una composición que comprende N-acetil- α -D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante aislada y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la enzima rhNaGlu consiste en la secuencia de aminoácidos 24 a 243 de la SEQ ID NO. 1 que contiene estructuras de glucano que comprende manosa 6-fosfato (M6P), en donde la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína. (Reivindicaciones 1 a 8)

La composición se caracteriza además porque la proporción de M6P a proteína rhNaGlu se determina por la técnica de intercambio aniónico de alto rendimiento con detección amperométrica pulsada (HPAEC-PAD). (Reivindicación 9).

La sociedad recurrente eliminó la expresión “mezcla aislada” y otros términos redundantes en el contexto de la reivindicación 1, asociados a la posición de inicio y fin del polipéptido de SEQ ID NO. 1, correspondiente al segmento comprendido entre la posición 24 a la 743. Asimismo, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 6 y 7 en las que se caracterizaba la composición por una condición asociada a la progresión de la enfermedad, es decir, la deficiencia natural en NaGlu en una célula humana, tal es el caso de un fibroblasto cutáneo, célula neuronal, hepatocito o macrófago. Además, el contenido de la antigua reivindicación 11, fue incorporado en la nueva reivindicación 1 por referencia al vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Finalmente, la sociedad recurrente reenumeró el contenido del pliego reivindicatorio allegado, el cual está conformado por 9 reivindicaciones de producto y canceló la tasa correspondiente a la modificación.

Al contrastar la modificación aportada con motivo del recurso frente al contenido y alcance del pliego reivindicatorio evaluado por el Despacho en la Resolución N° 64311 del 29 de Septiembre de 2016, es decir, el incluido en el radicado bajo el N° 14-098853 del 18 de agosto de 2016, se advierte que corresponde a una restricción de la protección inicialmente solicitada, de manera que cumple con las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, por lo tanto se acepta y evalúa en el contexto de las objeciones planteadas en la Resolución impugnada.

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

La solicitud presenta una proteína N-acetil- α -D-glucosaminidasa humana recombinante (rhNaGlu) como tratamiento alternativo para suplir las deficiencias de NaGlu. Los pacientes que sufren la enfermedad de Sanfilippo presentan carencia total o producción defectuosa de las enzimas necesarias para descomponer las cadenas de azúcares, causado por un defecto – mutación - en el gen NaGlu que se manifiesta por un deterioro profuso en la actividad mental por regresión de las habilidades motoras y cognitivas. Se trata de una mucopolisacaridosis tipo III (MPS III) que corresponde a una enfermedad autosómica y recesiva en el gen que codifica para las enzimas involucradas en la degradación lisosomal de glicosaminoglicanos o GAGs. El síndrome de Sanfilippo es la MPS III-B por deficiencia en NaGlu que produce alteraciones en el ciclo de metabolización del heparán sulfato¹ llevado a cabo dentro del lisosoma, es decir de formación, degradación y reciclaje de uno de los GAGs. El diagnóstico de la enfermedad se realiza por el análisis de las altas concentraciones de heparán sulfato en orina.

En relación con el contenido y alcance del pliego reivindicatorio modificado es del caso manifestar que corresponde a la composición que comprende la proteína recombinante para uso humano que presenta un patrón de glicosilación específico que le permite a rhNaGlu atravesar de forma eficaz la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanzar las células del sistema nervioso central. En la memoria descriptiva de la solicitud se menciona que se realiza perfilado de los oligosacáridos, específicamente de manosa-6-fosfato que es un monosacárido terminal enlazado a –N y que forma parte importante en la estructura terciaria de la glucoproteína. Este oligosacárido M6P es el epítipo que dirige las glucoproteínas a los lisosomas por lo que su caracterización se realiza a través de técnicas como: cromatografía de intercambio aniónico con detección amperométrica pulsada (HPAEC-PAD) y espectroscopía (Ejemplo 3, Pág. 172 a 174).

Lo anterior, teniendo en cuenta que el problema técnico objetivo que busca resolver la invención tiene que ver con incrementar la captación celular de la proteína NaGlu. La proteína NaGlu producida y secretada por células de mamífero sin modificar no presenta la cantidad suficiente de oligosacáridos (manosa y manosa fosforilada M6P) que permita la captación celular mediante el proceso de endocitosis mediada por el receptor de manosa y/o M6P, por tal razón se diseña y produce una proteína rhNaGlu recombinante (SEQ ID NO. 1 segmento comprendido entre los aminoácidos de las posiciones 24 a 743) que contiene manosa-6-fosfato en una proporción de 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.

En la Resolución N° 64311 del 289 de septiembre de 2016 se objetó el nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 12, en vista de las enseñanzas de los documentos D1 (WO2009/131698) y D3 (Jung-Ja P. K. et al. (2009)), teniendo en cuenta lo siguiente:

El documento D1 divulga proteínas de fusión recombinantes rhNaGlu-ApoE de uso terapéutico, para el tratamiento del síndrome de Sanfilippo de tipo B que presentan un patrón específico de manosa-6-fosfato, donde la secuencia corresponde a la SEQ ID NO. 1 (Reivindicación 2, Pág. 19), para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo IIIB (MPS IIIB) (Pág. 5, líneas 15 a 22). El documento también divulga una composición que comprende una proteína de fusión NaGlu recombinante que presenta un patrón de fosforilación de manosa 6 fosfato (Reivindicación 19, Pág. 21 prhNaGlu).

Así, al contrastar el segmento correspondiente a los aminoácidos 24 a 743 de la SEQ ID NO. 1, de la composición definida en la reivindicación 1, de acuerdo con el listado de secuencias publicado en el patentscope² para la solicitud equivalente de la fase internacional, frente a la secuencia divulgada en el documento D1 (Pág. 4/30 SEQ ID NO. 1), este Despacho advierte que presentan 100% de identidad y cobertura y en ese orden de ideas, no hay diferencias frente a la estructura de la proteína NaGlu.

¹ Zhao H. G. et. al. (1996). The molecular basis of Sanfilippo syndrome type B. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Medical Sciences. Vol. 93, Pp. 6101-6105.

Fig. 2 Nucleotide and deduced amino acid sequences of cDNA encoding human α -N-acetylglucosaminidase.

En: <http://www.pnas.org/content/93/12/6101.short>

² En:

<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2013055888&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=>

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

Ahora bien, en el documento D1 también se divulga la posibilidad de que la proteína presenta un porcentaje de incorporación de oligosacáridos –glicosilación -, sin embargo, no se indica que la proporción sea de 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína rhNaGlu. Y de otra parte, el documento D1 no se refiere a la posibilidad de producir proteína NaGlu recombinante sin fusión a otros ligandos. De manera que le asiste la razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que el documento D1 no dirige a la persona versada en la materia a superar un prejuicio técnico frente a la posibilidad de administrar la proteína recombinante sólo con un patrón de glicosilación específico, sino que se orienta a obtener polipéptidos de fusión, específicamente con ApoE.

De hecho, el ejemplo 1 del documento D1 divulga un método para clonar un constructo que permite la obtención de péptidos de fusión recombinantes. En el documento se divulga un plásmido phNaGlu-ApoE introducidos por electroporación en células de ovario de hámster Chino que presentan deficiencia en dihidrofolato reductasa (CHO-dhfr) (Pág. 12, líneas 16 a 34).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2013_055888_SEQ 100.00 100.00
2: WO_2009_131698_SEQ 100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2013_055888_SEQ  MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDEAREAAAVRALVARLLGPGPAADFVSVERALAAKP
WO_2009_131698_SEQ  MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDEAREAAAVRALVARLLGPGPAADFVSVERALAAKP
*****

WO_2013_055888_SEQ  GLDTYSLGGGGAARVRVVGSTGVAAAAGLHRYLRDFCGCHVAVSGSQLRLPRPLPAVPGE
WO_2009_131698_SEQ  GLDTYSLGGGGAARVRVVGSTGVAAAAGLHRYLRDFCGCHVAVSGSQLRLPRPLPAVPGE
*****

WO_2013_055888_SEQ  LTEATPNRYRYQNVCTQSYSFVMDWARNEREIDMMALNGINLALAWSGQEAIWQRYVL
WO_2009_131698_SEQ  LTEATPNRYRYQNVCTQSYSFVMDWARNEREIDMMALNGINLALAWSGQEAIWQRYVL
*****

WO_2013_055888_SEQ  ALGLTQAEINEFFTGPFLANGRMGNLHTWDGPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRISFGMTF
WO_2009_131698_SEQ  ALGLTQAEINEFFTGPFLANGRMGNLHTWDGPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRISFGMTF
*****

WO_2013_055888_SEQ  VLPFAFAGHVP EAVTRVFPQVNVTKMGSGWHFNCSYSCSFLLAPEDPIFFPIIGSLFLRELI
WO_2009_131698_SEQ  VLPFAFAGHVP EAVTRVFPQVNVTKMGSGWHFNCSYSCSFLLAPEDPIFFPIIGSLFLRELI
*****

WO_2013_055888_SEQ  KEFGTDHIYGADTFNEMQPPSEPSYLAATTAVYEAMTAVDTEAVWLLQGNLFQHQPF
WO_2009_131698_SEQ  KEFGTDHIYGADTFNEMQPPSEPSYLAATTAVYEAMTAVDTEAVWLLQGNLFQHQPF
*****

WO_2013_055888_SEQ  WGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGGPFINCMHNFGGNHGLFGAL
WO_2009_131698_SEQ  WGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGGPFINCMHNFGGNHGLFGAL
*****

WO_2013_055888_SEQ  EAVNGGPEAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVTSFAA
WO_2009_131698_SEQ  EAVNGGPEAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVTSFAA
*****

WO_2013_055888_SEQ  RRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPVRRPSLQMNITSIWYNRSDVFEAW
WO_2009_131698_SEQ  RRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPVRRPSLQMNITSIWYNRSDVFEAW
*****

WO_2013_055888_SEQ  RLLLTSAFSLATSPAFRYDLDLTRQAVQELVSLYYEARSAYLSKELASLLRAGGVLAY
WO_2009_131698_SEQ  RLLLTSAFSLATSPAFRYDLDLTRQAVQELVSLYYEARSAYLSKELASLLRAGGVLAY
*****

WO_2013_055888_SEQ  ELLPALDEVLASDSRFLGSMLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGPEGNILDYAN
WO_2009_131698_SEQ  ELLPALDEVLASDSRFLGSMLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGPEGNILDYAN
*****

WO_2013_055888_SEQ  KQLAGLVANYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIPFQHQFDKNVFQLEQAFVLSKQRYPSQPR
WO_2009_131698_SEQ  KQLAGLVANYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIPFQHQFDKNVFQLEQAFVLSKQRYPSQPR
*****

WO_2013_055888_SEQ  GDTVDLAKKIFLKYYPRWVAGSW
WO_2009_131698_SEQ  GDTVDLAKKIFLKYYPRWVAGSW
*****
```

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

En relación con el efecto técnico que causa la diferencia estructural, la sociedad recurrente sostiene que tiene que ver con la posibilidad de que la proteína alcance el sitio blanco porque el porcentaje de glicosilación por un lado facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica y por el otro, que se produzca el gradiente requerido para el proceso de transporte a nivel celular y al interior del lisosoma³, específicamente por el grado de incorporación de manosa-6-fosfato. Así, este Despacho se permite precisar que el proceso de transporte a nivel celular y al interior del lisosoma no corresponde a un proceso de absorción sino que responde a un proceso de endocitosis y autofagia⁴. Las vías de degradación que se activan en lisosomas operan por procesos de transporte mediados por el pH y la lipofilidad de las moléculas.

Así, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención tiene que ver con la necesidad de aumentar la actividad celular en pacientes que padecen MPS IIIB, por administración de la enzima recombinante humana rhNaGlu y desarrollo de una estrategia que facilite el transporte e internalización de la enzima mediante el control de su grado de glicosilación que resulta determinante para que alcance el sitio blanco o de acción.

Sin embargo y como se indicó en la Resolución impugnada, en el estado de la técnica divulgado por el documento D3 se divulga que existen dos clases de receptores de manosa-6-fosfato (MPRs) en células eucariotas y se enfoca en los receptores CI-MPR y CD-MPR que interactúan con residuos de fosfomanosil asociados a proteína o receptores transmembranales tipo 1. En el documento se indica que en bovinos este receptor presenta un segmento de 28 aminoácidos

³ Shuyan L. et al. (2017) Lysosomal adaptation: How cells respond to lysosomotropic compounds. Research article. Plos one.

En: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173771>

The pH gradient between the lysosomal lumen (≈ 4.5) and the cytosol (≈ 7.4) drives hyper-accumulation of basic lipophilic compounds via pH partitioning. Generally, the lipophilic free bases are believed to easily traverse lipid bilayers, becoming trapped in the acidic environment of the lysosome due to ionization, which decreases the permeability of the compound. Large amounts of lipophilic compounds can accumulate in lysosomes. Two physicochemical properties, basic pKa (acid dissociation constant for the conjugated acid of the weak base) and clogP (partition coefficient between octanol and water, representing membrane permeability) affect the drug accumulation by influencing the extent of lysosomal trapping and regulating the kinetics of passive permeation, respectively.

⁴ Bruce Alberts. et al. (1994) Molecular Biology of the cell. Library of Congress Catalog-in-Publication Data. 3rd ed. Published by Garland Publishing, Inc. Pp. 613, 615. ISBN 0-8153-1619-4

The M6P receptor protein binds its specific oligosaccharide at pH 7 in the *trans* Golgi network and releases it at pH 6, which is the pH in the interior of late endosomes. Thus in the late endosomes the lysosomal hydrolases dissociate from the M6P receptor and can begin to digest the endocytosed material delivered from early endosomes.

(...) Not all of the cargo that is tagged for delivery to lysosomes gets to its proper destination. It seems that some of the lysosomal hydrolase molecules escape the normal packaging process in the *trans* Golgi network and instead are transported via the default pathway to the cell surface, where they are secreted into the extracellular fluid. Some M6P receptors, however, also take a detour to the plasma membrane, where they help undo the error in lysosomal hydrolase routing by recapturing the escaped enzymes and returning them by receptor-mediated endocytosis to lysosomes via early and late endosomes.

This scavenger pathway was originally discovered through studies of cells from humans who are genetically defective in a specific lysosomal hydrolase. An example is Hurler's disease, in which the enzyme required for breakdown of glycosaminoglycans is missing. In these mutant individuals the lysosomes accumulate massive quantities of the particular molecules that cannot be digested.

(...) The sorting system that segregates lysosomal hydrolases and dispatches them to late endosomes works because M6P groups are added to only the appropriate glycoproteins in the Golgi apparatus. This requires specific recognition of the hydrolases by the Golgi enzyme responsible for adding M6P. Since all glycoproteins leave the ER with identical N-linked oligosaccharide chains, the signal for adding the M6P units to oligosaccharides must reside somewhere in the polypeptide chain of each hydrolase.

Two enzymes act sequentially to catalyze the addition of M6P groups to lysosomal hydrolases. The first is a phosphotransferase with a recognition site that specifically binds hydrolase and a separate catalytic site for the phosphotransferase reaction; the signal recognized by the recognition site is a conformation-dependent signal patch in the hydrolase rather than a signal peptide. Once the hydrolase is bound, the phosphotransferase adds GlcNac-phosphate to one or two of the mannose residues on each oligosaccharide chain. A second enzyme then cleaves off GlcNac residue, creating the mannose 6 phosphate marker.

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

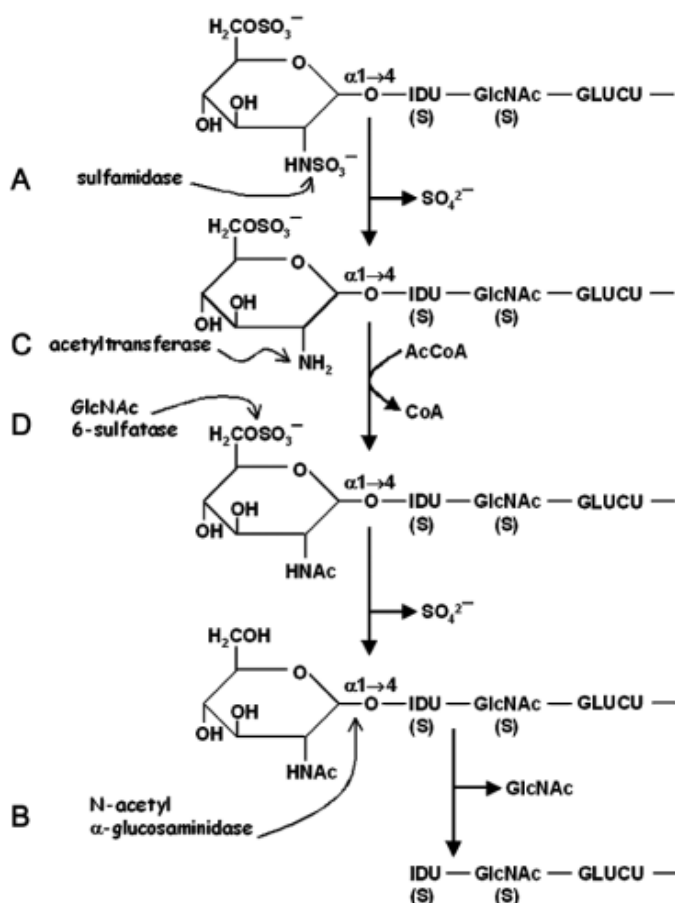
(secuencia señal), un dominio extracitosólico de 159 residuos de aminoácidos, una región transmembranal de 25 residuos de aminoácidos y un dominio citosólico carboxi terminal de 67 residuos de aminoácidos. La estructura del dominio extracitosólico de CD-MPR forma un complejo con Man-6-P y Mn^{2+} (Pág. 3).

Adicionalmente, el documento D3 hace referencia al producto GlcNAc (N-acetilglucosamina) que es un sustrato de la enzima NaGlu (N-acetil- α -acetilglucosaminidasa), a su movimiento como enzima lisosomal y a la manera como interactúa con los compartimentos intracelulares (Fig. 1). El documento D3 se refiere a que el sustrato GlcNAc forma estructuras tipo fosfomonoéster y a la actividad de la enzima α -N-acetilglucosaminidasa, pero no divulga que la enzima presente modificaciones por introducción de residuos de manosa-6-fosfato y en qué proporción se pueden incorporar estos residuos M6P de la enzima.

En este orden de ideas, el documento D3 no le sugiere a la persona versada en la materia la manera de modificar la enzima para incrementar su actividad a nivel cerebral. El documento se refiere a la estructura de los receptores y al hecho que corresponden a glicoproteínas transmembranales que presentan un sitio de enlace para manosa -6-fosfato (Man-6-P), pero no se refiere al hecho de que la enzima NaGlu pueda ser modificada en su estructura para mejorar su transporte al sitio blanco o de acción al interior de la célula y de forma específica en el lisosoma.

En vista de lo anterior, le asiste la razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que las enseñanzas de los documentos D1 y D3 no sugieren la manera de resolver el problema técnico, es decir, mediante la producción de una enzima recombinante humana NaGlu modificada que incorpore manosa-6-fosfato y en una proporción molar específica y tampoco divulgan los métodos de producción de enzima recombinante humana modificada por M6P.

A continuación, se presenta los pasos para la degradación de heparán sulfato donde se evidencia que GlcNAc es N-acetil-glucosamina - el sustrato - y NaGlu es la enzima N-acetil-alfa-glucosaminidasa encargada de remover el sustrato del extremo no reductor del oligosacárido en la vía de degradación del sulfato de heparán y en ese orden de ideas, el hecho que el documento D3 se refiera a la posibilidad de que el sustrato GlcNAc forme monoésteres con Man-6-fosfato no sugiere de forma inequívoca que la enzima pueda incorporar dichas estructuras y la proporción con el fin de mejorar su actividad y alcanzar la barrera hematoencefálica.



Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

Figura 1. Tomada de: Ruijter J. (2013). Sanfilippo disease (mucopolysaccharidosis type III): Early diagnosis treatment⁵. University of Amsterdam. P. 11.

Pasos en la degradación deficiente de heparán sulfato (HS) en la enfermedad de Sanfilippo. Los cuatro monosacáridos representan la unidad que se repite (HS). Se muestra la fórmula estructural del residuo de glucosamina sulfatada terminal. Las letras mayúsculas A a D indican los pasos deficientes en Sanfilippo tipo A a D. GlcNAc = N-acetilglucosamina, IDU = ácido L-idurónico, GLUCU = ácido glucurónico. (Valstar MJ, Ruijter GJ, Van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA Sanfilippo syndrome: a mini-review. J Inher Metab Dis. 2008; 31: 240-252.

No obstante lo anterior, en el estado de la técnica se reportan otros documentos que eventualmente podrían afectar los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud, tal es el caso del documento:

US2002150981 publicado el 17 de octubre de 2002 que divulga métodos para producir hidrolasas lisosomales altamente fosforiladas. En el documento se divulga que los sustratos lisosomales son atacados por las enzimas lisosomales UDP-N-acetilglucosamina, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferada (GlcNAc-fosfotransferasa). El documento también señala que el reconocimiento y adición de N-acetilglucosamina-1-fosfato a hidrolasas lisosomales por GlcNAc-fosfotransferasa es crítico y determina la actividad lisosomal. Y señala que el segundo paso en la degradación de sustratos es catalizado por N-acetil-glucosamina-1-fosfodiéster- α -N-acetil glucosaminidasa (Párr. 009).

En el documento se divulgan métodos de preparación de enzimas lisosomales altamente fosforiladas y se menciona que las hidrolasas que contienen alto contenido en M6P altamente fosforiladas, en comparación con las hidrolasas recombinantes, presentan mayor capacidad para ser transportadas. El documento también indica que las hidrolasas lisosomales altamente fosforiladas presentan mayor afinidad por el receptor M6P y por lo tanto, se internalizan de forma más eficiente en la célula (Párr. 0099). La fosforilación de hidrolasas lisosomales se caracteriza por la introducción de oligosacáridos bifosforilados en un porcentaje que oscila entre el 6 y el 100%.

El documento enseña una estructura MAN7(D₂D₃) que consiste en 7 moléculas de manosa por 2 moléculas de N-acetilglucosamina (Párr. 0095). Y además enseña la enzima hidrolasa GlcNAc fosfonotransferasa modificada, en la que se incorporan residuos de M6P (Párr. 0096, 0109 y 0111). El ejemplo 27 presenta la caracterización de las estructuras de oligosacáridos introducidos en GlcNAc fosfonotransferasa por digestión con N-glicanasa (Párrs. 0172 a 0174).

En vista de lo anterior, este Despacho encuentra que le asiste la razón a la recurrente cuando señala que las proporciones molares de los monosacáridos introducidos en la rhNaGlu no se derivan a partir de las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D3 y en consecuencia, no existe fundamento alguno para que se pueda asegurar la falta de altura inventiva asociada a la modificación que presenta la enzima NaGlu, dado que ninguno de los documentos citados sugiere la fosforilación de los residuos de manosa. Adicionalmente, es del caso precisar que a nivel celular no se puede hablar de procesos de absorción, dado que como se indicó antes, ya que la internalización de esta clase de enzimas se realiza por procesos de endocitosis y autofagia mediada por receptores manosa 6 fosfato.

Finalmente y en relación con las concesiones foráneas citadas por la sociedad recurrente, es del caso manifestar que el sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina, se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. De manera que el hecho de que se haya obtenido una patente de invención en un país externo a la Comunidad Andina, no significa que las oficinas competentes de los Países Miembros deban otorgar la patente. El Tribunal Andino de Justicia ha señalado que siempre, se debe adelantar el trámite respectivo ante la oficina de patentes respectiva, para que decida lo pertinente después del correspondiente análisis de patentabilidad. Si bien en muchos casos se pueden utilizar antecedentes similares como soportes argumentativos a la solicitud de patente, lo cierto es que cada examen de patentabilidad es completamente independiente⁶.

⁵ https://pure.uva.nl/ws/files/2234091/126751_thesis.pdf#page=21

⁶ Proceso 10-IP-2010. M.P. Leonor Perdomo Perdomo.

Resolución N° 42455

Ref. Expediente N° 14098853

Por lo anterior, esta Oficina advierte que efectivamente la materia reclamada difiere de la divulgada en los documentos citados como estado de la técnica, y por lo tanto, el documento D3 no se considera el más adecuado para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia encuentra este Despacho procedente revocar la decisión impugnada y en su lugar, remitir el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones de esta Superintendencia, con el propósito de que se practique el respectivo estudio de patentabilidad.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución N° 64311 del 29 de Septiembre de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, para que se disponga lo relacionado con la práctica del examen de patentabilidad previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina y hacer el correspondiente traslado al solicitante.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad SYNAGEVA BIOPHARMA CORP., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de junio de 2018



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio