

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

Oficio N° 10610

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	NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
	NC2017/0002776	13 de agosto de 2018
Dibujos:	NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Secuencias:	NC2017/0002776	23 de marzo de 2017
Respuesta del solicitante:	NC2017/0002776	13 de agosto de 2018
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	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/112,463	

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

	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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas e identificadas con el Radicado N° NC2017/0002776 del 13 de agosto de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. 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 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0002776 del 13 de agosto de 2018).

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 moléculas de rhGAA recombinantes que permitan tratar una afección, trastorno o enfermedad asociada con una 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 que comprende moléculas de alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) derivadas de células de ovario de hamster chino (CHO), en

Página 2 de 14

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

donde las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia de aminoácidos como la descrita por la SEQ ID NO: 1, y en donde las moléculas de rhGAA comprenden un promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA.

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

5. De la solicitud de patente

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

1. La reivindicación 1 no es concisa 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 no fosforiladas, 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), con el objetivo de distinguir la invención inequívocamente del estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

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. et	<i>"Biochemical and pharmacological</i>	01/Agosto/2008

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

	<i>al., 2008. Mol Genet Metab. Vol. 94(4), Pág. 448 – 455.</i>	<i>characterization of different recombinant acid α-glucosidase preparations evaluated for the treatment of pompe disease</i>	
D3	WO2013013017	“Compositions and methods for modifying the glycosylation of lysosomal storage disorder therapeutics”	24/Enero/2013
D5	US20090191178	“Manufacture of Highly Phosphorylated Lysosomal Enzymes and Uses Thereof”	30/Julio/2009

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 D3² 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 D5³ divulga composiciones que comprenden enzimas lisosómicas altamente fosforiladas, sus composiciones farmacéuticas, métodos para producir y purificar dichas enzimas lisosomales, y el uso de las mismas en el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de enfermedades y afecciones, que incluyen particularmente enfermedades de almacenamiento lisosomal (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición que comprende moléculas de alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) derivadas de células de ovario de hamster chino (CHO), en donde las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia

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

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

3<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009191178A1&KC=A1&FT=D>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

de aminoácidos como la descrita por la SEQ ID NO: 1, y en donde las moléculas de rhGAA comprenden un promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA” (Radicado N° NC2017/0002776 del 13 de agosto de 2018).

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

Características Esenciales	D5	D1
Una composición que comprende moléculas de alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) derivadas de células de ovario de hamster chino (CHO).	Una composición farmacéutica que comprende una enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), producida por células CHO (Pág. 45, Rv. 1).	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). Forma de rhGAA modificada con carbohidratos (HP-GAA) expresada en células CHO (Pág. 17, Tabla 1).
Las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia de aminoácidos como la descrita por la SEQ ID NO: 1.	La enzima rhGAA comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 (GAA1-M) (Pág. 2, Párr. [0010]).	No registra
Las moléculas de rhGAA comprenden un promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA.	Las moléculas de rhGAA mostraron que los niveles de manosa-6-fosfato eran aproximadamente 3 veces mayores en la enzima rhGAA producida por la línea celular G71 que en otras líneas celulares CHO (Pág. 21, Párr. [0213]).	Las moléculas de rhGAA (HP-GAA) comprenden 3.5 moles de M6P por molécula de rhGAA (Pág. 17, Tabla 1).

El documento D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) o una variante de la misma, que se produce en células CHO, preferiblemente en una línea celular G71, la cual presenta un alto nivel de fosforilación y un bajo nivel de oligosacáridos de manosa no fosforilados, excediendo en al menos 0,7 moles de cadenas de oligomanosa bis-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

fosforiladas por mol de enzima rhGAA. En realizaciones preferidas, la enzima rhGAA comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 (GAA1-M), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 que caracteriza la rhGAA reclamada por la solicitante (Ver alineamientos) (Pág. 2, Párr. [0015] – Pág. 16, Párr. [0156]). Adicionalmente se menciona que los niveles de manosa-6-fosfato son aproximadamente 3 veces mayores en la enzima rhGAA producida por las células G71 con respecto a otras líneas celulares CHO; y que por lo tanto, las células G71 producen de manera eficiente una enzima lisosomal altamente fosforilada, incrementando el número de moléculas de rhGAA que son captadas por el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente (CIMPR) en células diana (Pág. 21, Párr. [0213]). Finalmente se indica que las moléculas de rhGAA pueden comprender 3.5, 5.5, 5.9 o 9.8 moles de ácido siálico por mol de rhGAA (Pág. 21, Tabla 3).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

```
1: D5_S11          100.00  100.00
2: SOLICITUD_S1   100.00  100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
D5_S11          MGVRHPPCSHRL LAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA      60
SOLICITUD_S1    MGVRHPPCSHRL LAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA      60
*****

D5_S11          SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQE QCEARGCCYIPAKQGLQGA      120
SOLICITUD_S1    SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQE QCEARGCCYIPAKQGLQGA      120
*****

D5_S11          QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH      180
SOLICITUD_S1    QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH      180
*****

D5_S11          FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF      240
SOLICITUD_S1    FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF      240
*****

D5_S11          FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA      300
SOLICITUD_S1    FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA      300
*****

D5_S11          LEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVG Y      360
SOLICITUD_S1    LEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVG Y      360
*****
```

Página 6 de 14

REPÚBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

D5_s11	PFMPFYWGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSSRRDFTFNKDG	420
SOLICITUD_s1	PFMPFYWGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSSRRDFTFNKDG	420

D5_s11	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV	480
SOLICITUD_s1	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV	480

D5_s11	WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN	540
SOLICITUD_s1	WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN	540

D5_s11	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVVISR	600
SOLICITUD_s1	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVVISR	600

D5_s11	STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR	660
SOLICITUD_s1	STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR	660

D5_s11	WTQLGAFYPFMRNHNLSLLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAG	720
SOLICITUD_s1	WTQLGAFYPFMRNHNLSLLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAG	720

D5_s11	ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI	780
SOLICITUD_s1	ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI	780

D5_s11	EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP	840
SOLICITUD_s1	EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP	840

D5_s11	MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ	900
SOLICITUD_s1	MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ	900

D5_s11	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDCVSLLMGEQFLVSWC	952
SOLICITUD_s1	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDCVSLLMGEQFLVSWC	952

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y la composición que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D5, consiste en que la rhGAA reclamada por la solicitante comprende en promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia consiste en que la alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) ATB-200 producida por la solicitante, se une al CIMPR con alta afinidad ($K_D \sim 2-4$ nM), y es eficientemente internalizada por fibroblastos de Pompe y mioblastos del músculo esquelético ($K_{\text{absorción}} \sim 7-14$ nM),

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

siendo útil como una terapia de reemplazo enzimático (ERT) en sujetos que padecen la enfermedad de Pompe (Pág. 58 y 59, Sección II – Radicado N° 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 D5, para que dicha enzima sea eficientemente internalizada en células diana, siendo útil en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.

Sin embargo el documento D1 ya divulgaba una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) expresada en células CHO, denominada HP-GAA (forma de rhGAA modificada con carbohidratos), la cual presentó gran afinidad de unión por el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente soluble (sCIMPR) inmovilizado en fibroblastos (Fig. 2a). Además se indica que dicha enzima comprende 3.5 moles de M6P por mol de rhGAA (Pág. 17, Tabla 1) en comparación con la GAA derivada de células CHO (CHO-GAA), también conocida como Myozyme®, la cual comprende 1.2 moles de M6P por mol de rhGAA. Finalmente 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).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) expresada en células CHO, denominada HP-GAA, la cual comprende 3.5 moles de M6P por mol de rhGAA divulgada en el documento D1, y las enseñanzas para producir una composición que comprende una rhGAA, que contiene N-glicanos altamente fosforilados, expresada en células CHO (línea celular G71) divulgadas en el documento D5, 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 con lo divulgado en los documentos D1 y D5, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 11, no mencionan alguna característica que haga inventiva la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición que comprende moléculas de alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) derivadas de células de ovario de hamster chino (CHO), en donde las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia de aminoácidos como la descrita por la SEQ ID NO: 1, y en donde las moléculas de*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

rhGAA comprenden un promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA” (Radicado N° NC2017/0002776 del 13 de agosto de 2018).

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

Características Esenciales	D3	D1
Una composición que comprende moléculas de alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) derivadas de células de ovario de hamster chino (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]).	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). Forma de rhGAA modificada con carbohidratos (HP-GAA) expresada en células CHO (Pág. 17, Tabla 1).
Las moléculas de rhGAA comprenden una secuencia de aminoácidos como la descrita por la SEQ ID NO: 1.	La molécula de rhGAA comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 (Pág. 15, Párr. [0055]).	No registra
Las moléculas de rhGAA comprenden un promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA.	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, Párr. [0038]).	Las moléculas de rhGAA (HP-GAA) comprenden 3.5 moles de M6P por molécula de rhGAA (Pág. 17, Tabla 1).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende una proteína 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

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

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, 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 1, 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 en promedio 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia consiste en que la alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) ATB-200 producida por la solicitante, se une al CIMPR con alta afinidad ($K_D \sim 2-4$ nM), y es eficientemente internalizada por fibroblastos de Pompe y mioblastos del músculo esquelético ($K_{\text{absorción}} \sim 7-14$ nM), siendo útil como una terapia de reemplazo enzimático (ERT) en sujetos que padecen la enfermedad de Pompe (Pág. 58 y 59, Sección II – Radicado N° 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 que dicha enzima sea eficientemente internalizada en células diana, siendo útil en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.

Sin embargo el documento D1 ya divulgaba una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) expresada en células CHO, denominada HP-GAA (forma de rhGAA modificada con carbohidratos), la cual presentó gran afinidad de unión por el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente soluble (sCIMPR) inmovilizado en fibroblastos (Fig. 2a). Además se indica que dicha enzima comprende 3.5 moles de M6P por mol de rhGAA (Pág. 17, Tabla 1) en comparación con la GAA derivada de células CHO (CHO-GAA), también conocida como Myozyme®, la cual comprende 1.2 moles de M6P por mol de rhGAA. Finalmente el

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

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).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) expresada en células CHO, denominada HP-GAA, la cual comprende 3.5 moles de M6P por mol de rhGAA divulgada en el documento D1, 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 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

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

Las reivindicaciones 2 a 11, no mencionan alguna característica que haga inventiva la composición de la reivindicación 1, 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 afectadas	Requisito que afecta
D1	Mcvie-Wylie A. J. <i>et al.</i> , 2008. <i>Mol Genet Metab.</i> Vol. 94(4), Pag. 448 – 455.	1 a 11	Nivel inventivo
D3	WO2013013017	1 a 11	Nivel inventivo
D5	US20090191178	1 a 11	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al Nivel inventivo de la solicitud.

1. La solicitante manifiesta que *“En primer lugar, cabe destacar que ninguno de los documentos citados, solos o en combinación, divulgan o sugieren todos los elementos de las nuevas reivindicaciones. Como se describió*

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

anteriormente, ni D1 ni D2 divulga o sugiere una composición de moléculas de rhGAA que comprende “un promedio de 3-4 residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por molécula de rhGAA”. Esta deficiencia no es subsanada por D3 ni por D4. Debido a que todas las nuevas reivindicaciones requieren esta característica técnica, el solicitante respetuosamente sostiene que las mismas son inventivas sobre el arte citado”.

Al respecto, este Despacho se permite aclarar en primer lugar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que incluye el documento D5, el cual divulga una composición que comprende una enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) o una variante de la misma, que se produce en células CHO (Pág. 16, Párr. [0156]). En particular, dicha anterioridad indica que la línea celular G71 produce enzimas lisosomales con mayores niveles de fosforilación de manosa con respecto a las observadas en una línea celular de mamífero promedio, y un bajo nivel de oligosacáridos de manosa no fosforilados (Pág. 21, Párr. [0209]). Con el propósito de comprobar si efectivamente la alfa-glucosidasa ácida humana recombinante purificada (rhGAA) exhibía una fosforilación aumentada, se determinó el nivel de manosa-6-fosfato en la proteína y la unión de la enzima al receptor de manosa-6-fosfato (Pág. 21, Párr. [0211]). Los resultados establecieron que aproximadamente el 19,6% del oligosacárido total presente en la rhGAA expresada en G71, es oligomanosa 7 bis-fosfato (O7P), y que aproximadamente el 75% de la rhGAA G71 se unía al receptor de manosa-6-fosfato (MPR) (Figura 13) (Pág. 21, Párr. [0212]). Así que, se demuestra que los niveles de manosa-6-fosfato eran aproximadamente 3 veces mayores en la enzima rhGAA producida por las células G71, que en otras líneas celulares CHO. Por lo tanto, las células G71 transfectadas con la enzima lisosómica producían de manera eficiente una enzima altamente fosforilada, lo que conduce a un nivel elevado de residuos de alto contenido de manosa en estas enzimas, aumentando la captación por MPR en las células (Pág. 21, Párr. [0213]). Adicionalmente se indica que la proteína alfa-glucosidasa ácida humana recombinante purificada (rhGAA) se une eficientemente al receptor MPR en fibroblastos de pacientes que presentan la enfermedad de Pompe. En este sentido se demostró que la velocidad de captación enzimática (K_{uptake}) para rhGAA G71 era de 1,31 nM (Figura 14) (Pág. 22, Párr. [0221]). Finalmente dicha anterioridad muestra en la Tabla 3 que la tasa de absorción de la enzima (K_{uptake}) rhGAA en células G71 se encuentra entre 1,9 - 2,2 nM, sugiriendo que dicha enzima altamente fosforilada se unía al MPR en células con alta afinidad, siendo internalizada eficientemente en células diana. En este orden de ideas, es evidente que el documento D5 anticipa el mismo efecto técnico demostrado por la solicitante el cual corresponde a la producción de una rhGAA altamente fosforilada que se une con gran afinidad a receptor MPR, siendo eficientemente internalizada por fibroblastos de

Página 12 de 14

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

Oficio N° 10610

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Pompe (Pág. 58 y 59, Sección II – Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017), por lo cual el objeto reclamado en la presente solicitud corresponde a una rhGAA alternativa que no evidencia un efecto técnico inesperado ni sorprendente a la luz de las enseñanzas de la mencionada anterioridad. Agregado a lo anterior, cabe resaltar que el análisis de nivel inventivo combina las enseñanzas del documento D5 con las enseñanzas documento D1, el cual divulga una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) expresada en células CHO, denominada HP-GAA, la cual presenta gran afinidad de unión por el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente soluble (sCIMPR) inmovilizado en fibroblastos (Fig. 2a). Además se indica que HP-GAA comprende 3.5 moles de M6P por mol de rhGAA en comparación con la GAA derivada de células CHO (CHO-GAA), también conocida como Myozyme®, la cual comprende 1.2 moles de M6P por mol de rhGAA (Pág. 17, Tabla 1). Por lo tanto y de acuerdo con lo mencionado anteriormente, sería un procedimiento rutinario propio del que hacer de la persona normalmente versada en la materia, el combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D5 para producir una enzima alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) altamente fosforilada útil como una terapia de reemplazo enzimático (ERT) en sujetos que padecen la enfermedad de Pompe, por lo cual el objeto reclamado en la presente solicitud no presenta altura inventiva.

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.

Página 13 de 14

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **10610**

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,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

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