

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

Oficio N° 14695

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
	NC2017/0002776	27 de noviembre 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

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

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Prioridad:	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
	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 27 de noviembre 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 27 de noviembre de 2018).

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

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

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 se fijen mas eficientemente al CIMPR en células musculares, 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 Alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) producida a partir de células de ovario de hamster chino (CHO), en donde la rhGAA se expresa teniendo la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, en donde 40%-60% de los N-glicanos en la rhGAA son N-glicanos de tipo complejo, y en donde la rhGAA comprende 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA, una composición que comprende dicha rhGAA, y los métodos de producción de esta.

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 clara porque el solicitante no utiliza la estructura correcta para redactar dicha reivindicación. En este sentido, la reivindicación se debe presentar de acuerdo con la estructura: “*Preámbulo - enlace gramatical - parte característica*”. El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención. Por su parte, la parte característica indica las características técnicas que el solicitante desea proteger y que distinguen la invención de los restantes conocidos. Estas dos partes están separadas por alguno de los siguientes enlaces gramaticales: “*caracterizado por*”, “*que comprende*” o “*que consiste en*”. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de la

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

reivindicación independiente y definir adecuadamente la Alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) reclamada.

2. La reivindicación 1 no es clara porque define una Alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) en términos de su proceso de obtención al indicar que esta es *“producida a partir de células de ovario de hamster chino (CHO)”*. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones de producto y de procedimiento son diferentes y, por ello, deben redactarse de manera independiente en el pliego reivindicatorio. Las reivindicaciones de producto deben caracterizar un producto por la forma o constitución de este y las partes que lo componen. En cambio, las reivindicaciones de procedimiento se deben caracterizar por la secuencia de etapas técnicas que llevan a la transformación de una materia prima para la obtención de una cosa o resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y caracterizar la rhGAA exclusivamente en términos del perfil de glicosilación 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, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

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), Pág. 448 – 455.	<i>“Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid α-glucosidase preparations evaluated for the treatment of pompe disease”</i>	01/Agosto/2008

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

D5	US20090191178	"Manufacture of Highly Phosphorylated Lysosomal Enzymes and Uses Thereof"	30/Julio/2009
D6	Porto C. <i>et al.</i> , 2009. <i>Molecular Therapy</i> . Vol. 17, No. 6, Pág. 964 – 971.	"The Pharmacological Chaperone N-butyldeoxynojirimycin Enhances Enzyme Replacement Therapy in Pompe Disease Fibroblasts"	17/Marzo/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 D5² divulga composiciones que comprenden enzimas lisosómicas altamente fosforiladas, sus composiciones farmacéuticas, métodos para producir y purificar dichas enzimas lisosomales, y el uso de estas en el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de enfermedades y afecciones, que incluyen particularmente enfermedades de almacenamiento lisosomal (Abstract).

El documento D6³ divulga un estudio que demuestra que la coincubación de los fibroblastos de Pompe con la α -glucosidasa humana recombinante, y la chaperona N-butildeoxinojirimicina (NB-DNJ), resulta en una corrección más eficiente de la actividad enzimática (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: "*Alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) producida a partir de células de ovario de hamster chino (CHO), en donde la rhGAA se expresa teniendo la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, en donde 40%-60% de los N-glicanos en la rhGAA son N-glicanos de tipo complejo, y*

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

²<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009191178A1&KC=A1&FT=D>

³<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835191/pdf/mt200953a.pdf>

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

en donde la rhGAA comprende 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA” (Radicado N° NC2017/0002776 del 27 de noviembre de 2018).

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

Características Esenciales	D5	D1
Alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) producida a partir de células de ovario de hamster chino (CHO).	Una enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), producida por células CHO (Pág. 45, Rv. 1).	Forma de rhGAA modificada con carbohidratos (HP-GAA) expresada en células CHO (Pág. 17, Tabla 1).
La rhGAA se expresa teniendo la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4.	La enzima rhGAA comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 (GAA1-M) (Pág. 2, Párr. [0010]).	No registra
En donde 40%-60% de los N-glicanos en la rhGAA son N-glicanos de tipo complejo, y en donde la rhGAA comprende 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol 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]). Por lo tanto, la enzima rhGAA comprende aproximadamente 3.6 moles de residuos de M6P por mol de rhGAA.	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 alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) o una variante de esta, 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-fosforiladas por mol de enzima rhGAA. En realizaciones preferidas, la enzima rhGAA comprende la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 (GAA1-M), la cual presenta 99.7% de identidad y 100% de cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4 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).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S4 D5_S11	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQGA MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQGA *****	60 60
SOLICITUD_S4 D5_S11	SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPNSRFDCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQGLQGA SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPNSRFDCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQGLQGA *****	120 120
SOLICITUD_S4 D5_S11	QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH *****	180 180
SOLICITUD_S4 D5_S11	FTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLF FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF *****	240 240
SOLICITUD_S4 D5_S11	FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLA *****	300 300
SOLICITUD_S4 D5_S11	LEDGGSAGHVFLNSNAMDVVLQSPALSWSRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVG LEDGGSAGHVFLNSNAMDVVLQSPALSWSRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVG *****	360 360
SOLICITUD_S4 D5_S11	PFMPYWGFGHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNLDMDSRRDFTFNKDG PFMPYWGFGHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNLDMDSRRDFTFNKDG *****	420 420
SOLICITUD_S4	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV	480

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

D5_S11	FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV *****	480
SOLICITUD_S4	WPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN	540
D5_S11	WPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN *****	540
SOLICITUD_S4	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR	600
D5_S11	PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR *****	600
SOLICITUD_S4	STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR	660
D5_S11	STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR *****	660
SOLICITUD_S4	WTQLGAFYPFMRNHNLSLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG	720
D5_S11	WTQLGAFYPFMRNHNLSLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG *****	720
SOLICITUD_S4	ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPV	780
D5_S11	ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI *****:	780
SOLICITUD_S4	EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP	840
D5_S11	EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP *****	840
SOLICITUD_S4	MALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ	900
D5_S11	MALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQ *****	900
SOLICITUD_S4	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	952
D5_S11	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC *****	952

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

1: SOLICITUD_S4 100.00 99.68
2: D5_S11 99.68 100.00

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y la alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D5, consiste en que la rhGAA reclamada por la solicitante comprende entre el 40-60% de N-glicanos

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

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

de tipo complejo, y que la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4 presenta un 99.7% de identidad y 100% de cobertura respecto de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 divulgada en D5.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, puesto que el documento D5, al igual que la rhGAA ATB-200 producida en la presente solicitud, divulga una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) altamente fosforilada, que comprende un nivel elevado de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA (en comparación con las rhGAA convencionales como la Lumizyme®), lo cual incrementa la captación por parte del MPR en células musculares (Pág. 21, Párr. [0213]).

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 producir una rhGAA alternativa útil en el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de Glucógeno Tipo II, tal como 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).

Con relación a la presencia de otro tipo de N-glicanos en la proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA), por ejemplo, hidratos de carbono complejos, que contienen galactosa; es importante resaltar que debido a que estos complejos no se encuentran fosforilados, no presentan afinidad por el CIMPR, y por lo tanto no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

serían relevantes para incrementar la afinidad de unión al receptor de M6P y en consecuencia reducir la concentración de glucógeno en tejidos musculares.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para producir una 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 la rhGAA, que contiene N-glicanos altamente fosforilados, que comprende un nivel elevado de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA (en comparación con las rhGAA convencionales como la Lumizyme®), lo cual incrementa la captación por parte del MPR en células musculares divulgada 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 7, 9 a 11, no mencionan alguna característica que haga inventiva la rhGAA de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 8 consiste en: *“Una composición que comprende la rhGAA de la reivindicación 1 y una chaperona farmacológica seleccionada del grupo que consiste en 1-desoxinojirimicina o una sal de la misma y N-butil-desoxinojirimicina o una sal de la misma”* (Radicado N° NC2017/0002776 del 27 de noviembre de 2018).

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

Características Esenciales (Rv. 8 modalidad de Rv. 1)	D5	D6
Composición que comprende una alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) producida a partir de células de ovario de hamster chino (CHO).	Composición farmacéutica que comprende una enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), producida por células CHO (Pág. 45, Rv. 1,	Enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), (Pág. 965, Col. 2).

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

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

	7 y 8).	
La rhGAA se expresa teniendo la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4.	La enzima rhGAA comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 (GAA1-M) (Pág. 2, Párr. [0010]).	No registra
En donde 40%-60% de los N-glicanos en la rhGAA son N-glicanos de tipo complejo, y en donde la rhGAA comprende 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol 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]). Por lo tanto, la enzima rhGAA comprende aproximadamente 3.6 moles de residuos de M6P por mol de rhGAA.	No registra
Chaperona farmacológica seleccionada del grupo que consiste en 1-desoxinojirimicina o una sal de la misma y N-butil-desoxinojirimicina o una sal de la misma.	No registra	Chaperona farmacológica N-butil-desoxinojirimicina (Todo el documento).

El documento D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga una composición farmacéutica que comprende una alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) o una variante de esta, 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-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 99.7% de identidad y 100% de cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4 que caracteriza la rhGAA reclamada por

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

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 8, y la composición farmacéutica que comprende una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D5, consiste en que la rhGAA reclamada por la solicitante comprende entre el 40-60% de N-glicanos de tipo complejo; que la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4 presenta un 99.7% de identidad y 100% de cobertura respecto de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 divulgada en D5; y que la rhGAA se combina con una chaperona farmacológica seleccionada del grupo que consiste de 1-desoxinojirimicina o una sal de la misma y N-butil-desoxinojirimicina o una sal de la misma.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado con respecto a las dos primeras diferencias, puesto que el documento D5, al igual que la rhGAA ATB-200 producida en la presente solicitud, divulga una alfa-glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) altamente fosforilada, que comprende un nivel elevado de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA (en comparación con las rhGAA convencionales como la Lumizyme®), lo cual incrementa la captación por parte del MPR en células musculares (Pág. 21, Párr. [0213]).

Con relación a la tercera diferencia, el efecto técnico asociado corresponde a que la combinación de larhGAA ATB-200 y la chaperona AT2221, proporciona un aclaramiento de glucógeno (reducción de glucógeno en tejidos) significativamente mejor en GAA en ratones inactivados que el tratamiento con Lumizyme® y AT2221 o controles de Lumizyme® o rhGAAs ATB200 sin la chaperona AT2221 (Fig. 14, Pág. 61 – Radicado N° NC2017/0002776 del 23 de marzo de 2017).

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la composición farmacéutica que comprende una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) divulgada en el documento D5, para potenciar el aclaramiento de glucógeno en tejidos musculares, siendo útil en el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de Glucógeno Tipo II, tal como la enfermedad de Pompe.

Sin embargo, el documento D6 ya divulgaba que la combinación de una rhGAA y la chaperona farmacológica N-butil-desoxinojirimicina, mejora la corrección de la actividad de GAA *in vivo* por rhGAA en fibroblastos cultivados de pacientes que padecen de la enfermedad de Pompe (EP) (Pág. 965, Col. 2, Párr. 2 a 5 - Fig. 1 - Pág. 967, Col. 1, Párr. 3); y mejora la entrega de rhGAA a los lisosomas, la maduración, estabilidad y eficacia de las terapias de remplazo enzimático (ERT) en la EP (Pág. 965, Col. 2, Párr. 6 - Fig. 2). Dichos resultados tienen importantes implicaciones clínicas, particularmente en pacientes que responden mal a la terapia y en tejidos en los que es difícil obtener niveles enzimáticos adecuados (Pág. 968, Col. 2).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para combinar una rhGAA y la chaperona farmacológica N-butil-desoxinojirimicina para mejorar la estabilidad y eficacia de las terapias de remplazo enzimático (ERT) en la EP divulgadas en el documento D6, y la rhGAA, que contiene N-glicanos altamente fosforilados, que comprende un nivel elevado de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA (en comparación con las rhGAA convencionales como la Lumizyme®), lo cual incrementa la captación por parte del MPR en células musculares divulgada en el documento D5, para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 8 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D5 y D6, carece de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

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 7, 9 a 11	Nivel inventivo
D5	US20090191178	1 a 11	Nivel inventivo
D6	Porto C. <i>et al.</i> , 2009. <i>Molecular Therapy.</i> Vol. 17, No. 6, Pág. 964 – 971.	8	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, nuevamente me permito resaltar que ninguna de las referencias D1, D3 o D5, solas o en combinación, enseñan o sugieren todos los elementos de las nuevas reivindicaciones. Por ejemplo, ninguna de estas referencias describe o motiva a un experto en la técnica a obtener moléculas de rhGAA expresadas “teniendo la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, en donde 40%-60% de los N-glicanos en la rhGAA son N-glicanos de tipo complejo, y en donde la rhGAA comprende 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA”, como se indica en la nueva reivindicación 1”.*

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que el producir una enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) o una variante de esta que comprenda N-glicanos complejos, que contienen por ejemplo galactosa y ácido siálico; estaría enfocado en resolver un problema técnico diferente al planteado inicialmente en la presente solicitud, el cual sería dirigido a minimizar el aclaramiento no productivo de la rhGAA por parte de tejidos no diana. En este sentido, y como es de conocimiento de la persona medianamente versada en la materia, los N-glicanos de tipo complejo, no presentan afinidad de unión por el CIMPR, por lo cual serían

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

productos indeseados para resolver el principal problema técnico planteado en la solicitud, concerniente a desarrollar moléculas de rhGAA recombinantes con un contenido total significativamente mayor de glicanos mono-M6P y bis-M6P, que se fijen más eficientemente al receptor de manosa-6-fosfato catión independiente (CIMPR) en células musculares diana, que permitan implementar una terapia de remplazo enzimático potenciada, con el objetivo de 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). En este orden de ideas, este Despacho se permite reiterar que el documento D5, divulga una composición que comprende una enzima alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) o una variante de esta, 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 parte del receptor MPR en las células (Pág. 21, Párr. [0213]). Adicionalmente, se indica que la 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

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

Oficio N° 14695

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

nM, sugiriendo que dicha enzima altamente fosforilada se unía al MPR en células con alta afinidad, siendo internalizada eficientemente en células diana. Por otro lado, se evidencian pruebas técnicas que demuestran el aclaramiento de glucógeno en el corazón y en el diafragma, en un modelo de ratón de la enfermedad de Pompe, tras la administración de la rhGAA expresada en G71 (Fig. 15 A – B). En consecuencia, 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 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 descrito 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.

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

Oficio N° 14695

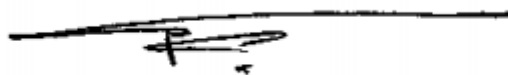
Ref. Expediente N° NC2017/0002776

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

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

Oficio N° **14695**

Ref. Expediente N° NC2017/0002776

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO

