

REIVINDICACIONES

1. Alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) caracterizada porque tiene la secuencia de aminoácidos traducida de SEQ ID NO: 4, y además caracterizada por un patrón de glicosilación que comprende (a) 40%-60% de N-glicanos de tipo complejo del total de N-glicanos en la rhGAA, y (b) 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA.
2. La rhGAA de la reivindicación 1, que comprende 3.0 a 4.0 mol de M6P por mol de rhGAA.
3. La rhGAA de la reivindicación 1, que comprende 4.0 a 5.0 mol de M6P por mol de rhGAA.
4. La rhGAA de la reivindicación 1, que comprende además 4.0-8.0 mol de ácido siálico por mol de rhGAA.
5. La rhGAA de la reivindicación 1, que comprende además 2.0 a 8.0 mol de ácido siálico por mol de rhGAA.
6. La rhGAA de la reivindicación 1, que comprende además un N-glicano bisfosforilado por rhGAA.
7. La rhGAA de la reivindicación 1, que comprende además 1.3 mol de N-glicano bisfosforilado por molécula de rhGAA.
8. Una composición que comprende la rhGAA de la reivindicación 1 y 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.
9. Una composición que comprende la rhGAA de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Un método para producir la rhGAA de la reivindicación 1, en donde el método comprende cultivar una línea de células de ovario de hámster chino (CHO) que produce la rhGAA, y recuperar dicha rhGAA del cultivo de células CHO.
11. Una línea de células CHO que produce la rhGAA de la reivindicación 1.

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0002776**, solicitud de patente de invención a favor de **AMICUS THERAPEUTICS, INC.** Título: **COMPOSICIÓN DE ALFA GLUCOSIDASA HUMANA RECOMBINANTE Y MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 14695 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 07 de diciembre de 2018.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito dirigir la atención del Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar las referencias a *“producida a partir de células de ovario de hámster chino (CHO)”, “en donde la rhGAA se expresa”, “son N-glicanos de tipo complejo”, “en donde la rhGAA comprende”*. Así las cosas, la nueva reivindicación 1 especifica una alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) caracterizada porque tiene la secuencia de aminoácidos traducida de la SEQ ID NO: 4, y además se caracteriza por un patrón de glicosilación que comprende (a) 40%-60% de los N-glicanos de tipo complejo del total de N-glicanos en la rhGAA (b) 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA. Esta modificación encuentra sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo de la solicitud originalmente presentado;
- La reivindicación 10 ha sido modificada para especificar que la línea de células del método reclamado es de ovario de hámster chino (CHO). Esta modificación encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo

34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, dichas modificaciones corresponden a una limitación clara de la materia como se reivindicó inicialmente.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) Con respecto a la claridad de la reivindicación 1, inicialmente de manera atenta me permito llamar la atención del señor Examinador, en el hecho que, siguiendo su amable sugerencia, la reivindicación 1 ha sido modificada con el propósito de reescribir la misma, separando claramente la parte característica del preámbulo mediante un enlace gramatical, en el presente caso: *'caracterizado porque'*.

Asimismo, tal y como se mencionó en el numeral 1 del presente memorial de respuesta, la referencia a *"producida a partir de células de ovario de hámster chino (CHO)"* ha sido eliminada.

Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, de manera atenta solicito a ese Despacho el retiro de las objeciones a este respecto.

3. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 14695.

ii) En primer lugar, me permito resaltar que los inventores de **la presente solicitud** desarrollaron esta invención con el fin de buscar diligentemente e identificar modos de fijar eficazmente como objetivo una alfa glucosidasa humana recombinante (rhGAA) a células de la musculatura y suministrarla al lisosoma, minimizando el aclaramiento no productivo de rhGAA una vez administrada y, por lo tanto, fijando más productivamente como objetivo rhGAA al tejido muscular. Lo anterior, considerando que los procedimientos actuales de producción rhGAA convencional no aumentaban significativamente el contenido de manosa-6-fosfato (M6P) o bis-M6P, debido a que el procesamiento de hidratos de carbono celulares es por naturaleza complejo y extremadamente difícil de manipular.

Así las cosas, en respuesta a los problemas asociados con la fijación como objetivo y la administración de formas convencionales de rhGAA y a las dificultades asociadas con la producción de formas bien fijadas como objetivo de rhGAA de este tipo, los autores de la invención han investigado y desarrollado procesos para producir rhGAA que fijen más eficazmente como objetivo el receptor de manosa-6-fosfato catión independiente (CIMPR) y lo suministren a los lisosomas en tejidos musculares, ya que tiene un mayor contenido de M6P y bisM6P-glicano que las composiciones convencionales de rhGAA.

De esta manera, y considerando lo anterior, particularmente el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para especificar aún más el objetivo de esta invención, siendo específicamente la materia reclamada la siguiente:

- una alfa glucosidasa humana recombinante (rhGAA) debidamente caracterizada porque tiene la secuencia de aminoácidos traducida de la SEQ ID NO: 4, y además se caracteriza por un patrón de glicosilación que comprende (a) 40%-60% de los N-glicanos de tipo complejo del total de N-glicanos en la rhGAA, y (b) 3.0-5.0 mol de residuos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA;
- una composición que comprende dicha rhGAA; y
- un método o línea celular para producirla.

Así, teniendo en cuenta de qué trata la presente solicitud, me permito aclarar que esta invención se enfoca **principalmente en una rhGAA, una composición que la comprende y un método o línea celular para producirla (materia actualmente reclamada)** y no exclusivamente a un tratamiento de la enfermedad de Pompe y a propiciar la reducción de glucógeno en el músculo. Lo anterior, se menciona porque pareciera que el análisis de las reivindicaciones hecho por parte del Examinador se deriva de una lectura incorrecta de las mismas, ya que el concepto inventivo desarrollado por los Inventores de esta solicitud si bien menciona que los desarrollos hechos pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Pompe u otras afecciones asociadas con una deficiencia de GAA, **se dirige a materia con características puntuales y que deberían ser consideradas como relevantes para realizar una eventual comparación con el estado de la técnica.**

iii) Así las cosas, y pese que la presente invención comprende materia distinta a la divulgada por la documentación del estado del arte citado, el Examinador asegura que el documento D5 corresponde al documento más cercano a la invención, ya que 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, así como también divulga una composición farmacéutica que comprende dicha rhGAA, **afirmando, a su vez, que la presente invención difiere claramente** de dicho documento en el hecho que la rhGAA reclamada por la presente solicitud comprende entre el 40-60% de N-glicanos de tipo complejo.

Sin perjuicio de lo anterior, y pese a que el Examinador mismo **reconoce una diferencia importante entre el estado del arte y la presente invención,** menciona que:

“No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, 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”.

en donde de manera adicional aduce que los documentos D1 y D6 ya divulgaban una proteína α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA) expresada en células CHO, denominada HP-GAA y 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, siendo obvio u evidente que a la luz de estas referencias es posible obtener la materia reclamada por la presente invención.

iv) Sin embargo, y en respuesta a las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar en primera instancia que no es lógico cómo el Examinador si asegura que existe una diferencia como que la rhGAA tenga un 40% -60% de N-glicanos de tipo complejo, pueda dar continuación a su análisis, cuando no habría sido obvio para un experto en la técnica al momento de la invención, hacer que la rhGAA tuviera un 40%-60% de N-glicanos de tipo complejo, teniendo en cuenta como referencia a D1, ya que este documento **no incluye ninguna cantidad de N-glicanos de tipo complejo**. De hecho, D1 enseña una forma M6P de rhGAA, "HP-GAA" (tal y como el mismo Examinador lo menciona en la página 9 de su oficio Técnico), que **se caracteriza por no comprender N-glicanos de tipo complejo**, por lo tanto, **las enseñanzas de dicho documento del arte de ninguna manera podrían ser consideradas como base para llegar a la presente invención**.

Además, tal y como reconoce el mismo Examinador, los N-glicanos de tipo complejo no se unen a CI-MPR y, por lo tanto, podrían considerarse "*productos no deseados*" para tratar la enfermedad de Pompe. Por lo tanto, un experto en la materia **no encontraría ninguna motivación o expectativa razonable de éxito** en la fabricación de la rhGAA de la presente invención y que por ejemplo comprendiera 40%-60% de N-glicanos de tipo complejo, basándose en los documentos del arte anterior citados.

v) Adicionalmente, y con relación a la diferencia identificada y de la cual el Examinador no reconoce ningún efecto técnico derivado, más sin embargo menciona lo siguiente:

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

me permito resaltar que, contrario a lo citado, la diferencia mencionada por él mismo, es decir que la rhGAA reclamada comprende entre el 40-60% de N-glicanos de tipo complejo, **si evidencia un efecto técnico**, ya que por ejemplo minimizando el aclaramiento no productivo de la rhGAA por parte de tejidos no diana se podría obtener

la reducción de glucógeno en el músculo, así como generar un posible tratamiento para afecciones asociadas con una deficiencia de GAA, incluyendo la Enfermedad de Pompe.

De hecho, a este respecto me permito manifestar que la Memoria Descriptiva de la presente solicitud menciona en sus páginas 12 y 64 lo siguiente:

“Además de ello, la rhGAA de la invención tiene N-glicanos de tipo complejo bien procesados que minimizan el aclaramiento no productivo de la rhGAA por parte de tejidos no diana (...)”

“(...)La rhGAA ATB-200 también tiene N-glicanos de tipo complejo bien procesados que minimizan el aclaramiento no productivo in vivo (...)”

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia entendería que minimizar el aclaramiento no productivo de rhGAA facilitará el aclaramiento **productivo** de la enzima, mejorando así la eficacia del rhGAA para reducir el glucógeno en el tejido muscular y en el tratamiento de enfermedades asociadas con una deficiencia de GAA (por ejemplo la Enfermedad de Pompe). Así, en vista de estos argumentos, es claro que los N-glicanos de tipo complejo de esta solicitud **son relevantes para tratar trastornos asociados con una deficiencia de GAA, y por lo tanto, SI SE EVIDENCIA UN EFECTO TÉCNICO.**

Así las cosas, me permito llamar la atención del señor Examinador a este respecto, ya que diferencias como las identificadas por él mismo deben ser tenidas en cuenta al momento de comparar la presente solicitud con el arte previo, y más aún entender que las diferencias que existen son aquellas determinantes para identificar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo.

vi) Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que, aunque sean reconocidas por el mismo Examinador sean pasadas por alto, cuando son claves para una invención.

Es más, a este respecto, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio en su sección 2.13 establece que: *“una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad integren y enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico”*, por lo tanto, es claro que cada uno de los elementos y características de la alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), la composición que la comprende y el método para producirla de la presente invención, gozan de nivel inventivo.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad

Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*¹, por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos, en el presente caso, ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un **proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.² En sí, para evaluar el nivel inventivo de una invención, el Examinador no debería basarse en apreciaciones personales, por el contrario, toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica, por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 14695 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1, D5 y D6.

Es más, no es posible prever la rhGAA de esta solicitud y discutida anteriormente, a partir de la lectura del arte anterior citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un **efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados**, como en la presente invención. Por lo anterior, **nada en el arte previo sugiere ni enseña** la alfa glucosidasa ácida humana recombinante, la composición que comprende la misma, e incluso el método para producirla de la presente invención, ni mucho menos, su efecto técnico.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

² Íbidem.

vii) Finalmente, en adición a lo anteriormente mencionado, de igual forma me permito resaltar que si bien se reconoce que la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) se caracteriza por ser una entidad autónoma e independiente en cada una de sus actuaciones, vale la pena mencionar que la Oficina de Patentes de Estados Unidos a la luz de las enseñanzas de los mismos documentos D1, D5 y D6 aquí citados, otorgó la patente [US 10,208,299](#), considerando que la materia allí consignada cumple con los requerimientos de patentabilidad (novedad y nivel inventivo). Cabe mencionar que dicha solicitud de patente concedida en la jurisdicción estadounidense presenta similitud con respecto a la presente invención.

Por lo tanto, de manera muy respetuosa me dirijo a ese Despacho con el propósito que cada uno de los argumentos aquí expuestos, así como las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio sean tenidas en cuenta al momento de evaluar el presente memorial de respuesta, para así reconocer que la invención objeto de estudio cumple con los requerimientos de patentabilidad, al igual que se ha hecho en otras jurisdicciones.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41