

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6285 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

Señor(a)
AMICUS THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES QUE COMPRENDEN ALFA-GLUCOSIDASA ÁCIDA RECOMBINANTE”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/024982

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de marzo de 2017.

PRIORIDADES:	US 62/315,436	30 de marzo de 2016.
	US 62/457,588	10 de febrero de 2017.
	US 15/473,999	30 de marzo de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 24 de julio de 2019, bajo el número NC2019/0007970, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19 del radicado N° NC2019/0007970 del 24 de julio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formulaciones para almacenar y transportar enzimas recombinantes, tales como alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), que preserven su actividad y su concentración.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende rhGAA, citrato de sodio y excipientes.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara, porque hace referencia a “N – glicanos de tipo complejo”, sin embargo, no se menciona qué tipos de moléculas hacen parte de esta denominación. Se sugiere mencionar de manera específica el conjunto de N – glicanos que cumplen con dicha condición de complejidad, de acuerdo a lo que se encuentre sustentado en la Descripción.



Oficio N° 6285 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

Las reivindicaciones 1 a 4, 6 a 14 y 16 no son claras, porque las expresiones tales como “al menos”, “opcionalmente” y “aproximadamente” se consideran imprecisas, no limitativas y no permiten diferenciar la invención del estado de la técnica. Por lo tanto, se sugiere mencionar los valores o rangos concretos, así como definir si dichas características se incluyen o no de manera esencial.

La reivindicación 19 no es clara ni concisa, porque en primer lugar, aparece como una reivindicación independiente pero que se relaciona con el proceso que se reclama en la reivindicación 16; y en segundo lugar, repite la materia que se reclama anteriormente en la reivindicación 15. Por lo tanto, se sugiere eliminar esta reivindicación e incluir la información dentro de la reivindicación 16, la cual reclama el proceso de fabricar la composición.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de marzo de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010148253	Formulations for lysosomal enzymes	23 de diciembre de 2010
D2	US2002137125	Methods for introducing mannose 6-phosphate and other oligosaccharides onto glycoproteins and its application thereof	26 de septiembre de 2002

El documento D1¹ divulga composiciones para terapia de reemplazo de enzimas lisosomales como la alfa glucosidasa, en donde estas composiciones mantienen la estabilidad y la eficacia de dicha enzima (Resumen).

El documento D2² divulga un método para incluir restos de manosa 6 – fosfato en proteínas con actividad biológica, con el propósito de mejorar la eficacia terapéutica de las mismas (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación farmacéutica que comprende: (a) una población de moléculas de α -glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), en donde las moléculas de rhGAA se expresan en células de ovario de hámster chino (CHO), en donde el 40% - 60% de los N-glicanos en las moléculas de rhGAA son N-glicanos de tipo complejo y, en el que las moléculas de rhGAA comprenden 3,0 – 5,0 restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA; (b) un tampón de citrato; y (c) al menos un excipiente, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0.* (Radicado N° NC2019/0007970 del 24 de julio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

1 <https://patents.google.com/patent/WO2010148253A3/fr?q=WO2010148253>

2 <https://patents.google.com/patent/US20020137125A1/en?q=US2002137125>

Oficio N° 6285 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

Una composición farmacéutica	Una composición farmacéutica (Pág. 3, párr. [0013]; pág. 4, párr. [0017])	Composición farmacéutica (Pág. 5, párr. [0064])
Comprende alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA)	Comprende alfa glucosidasa ácida obtenida por células CHO	Comprende una enzima lisosomal como alfa glucosidasa ácida (Pág. 5, párr. [0064])
donde el 40% - 60% de los N-glicanos en la rhGAA son N-glicanos de tipo complejo y, en el que la rhGAA comprenden 3,0-5,0 restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA	Comprende mayor cantidad de residuos de manosa-6-fosfato con respecto a la alfa glucosidasa humana	Donde dicha enzima lisosomal presenta residuos modificados de manosa – 6 – fosfato, de la fórmula 6PM _n R (Donde M es manosa o un grupo manopiranosil; n es 1-15 y R es un carbonilo reactivo); donde el manopiranosilo puede ser bismanosa-6-fosfato o trismanosa-6-fosfato (Pág. 4, párr. [0042] – [0057])
Al menos un excipiente	Comprende trehalosa 0.5%, manitol 2% y Pluronic F68 0.05%	No se menciona
Un tampón de citrato para que el pH de la composición sea aproximadamente 5 a 7	Comprende citrato de sodio 25mM, donde el pH de la composición oscila entre 5 y 7	pH entre 6.5 y 7.5 (Pág. 5, párr. [0064])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica que comprende una alfa glucosidasa ácida, trehalosa, manitol, Pluronic F68 y citrato de sodio para adecuar pH entre 5 y 7, en donde la alfa glucosidasa se obtiene mediante células CHO y posee residuos de manosa-6-fosfato en mayor cantidad con respecto a la alfa glucosidasa humana (Pág. 3, párr. [0013]; pág. 4, párr. [0017]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 con respecto a la composición divulgada en el documento D1, consiste en que en la composición reclamada en la invención, la alfa glucosidasa comprende residuos de glicanos complejos.

No se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en primer lugar no se demuestra que las composiciones de la presente invención presenten mejor estabilidad y que la misma no esté directamente asociada a la inclusión de glicanos complejos dentro de la estructura de la alfa glucosidasa, teniendo en cuenta que las composiciones divulgadas en el documento D1 son estables, incluso durante 12 meses a temperatura entre 2°C y 8°C para el polipéptido ZC-701, de paso manteniendo su eficacia (Pág. 43 y 44, ej. 5 y tabla 14).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la composición divulgada en el documento D1 para obtener una composición alternativa que comprende alfa glucosidasa.

Sin embargo, el documento D2 divulga un método para modificar enzimas lisosomales mediante la inclusión de residuos modificados de manosa-6-fosfato tales como bismanosa-6-fosfato, trismanosa-6-fosfato u otro tipo de glicanos manopiranosilo, ya se han divulgado en el documento D2, en donde se modifican enzimas lisosomales como la alfa glucosidasa ácida mediante la inclusión de grupos sacáridos de la forma 6PM_nR y su inclusión dentro de una composición (Pág. 4, párr. [0042] – [0057]; pág. 5, párr. [0064]). Además, el mismo documento D2 refiere que la inclusión de glicanos dentro de la estructura de enzimas lisosomales son fundamentales para la función de las mismas,

Oficio N° 6285 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

teniendo en cuenta que la falta de glicanos tipo manos-6-fosfato en la estructura de la enzima lisosomal dificulta la endocitosis y disminuye la eficacia de la terapia de reemplazo de las enzimas lisosomales (Pág. 2, párr. [0010]), por lo que la inclusión de dichos glicanos permite mejorar la eficacia de la enzima lisosomal sin afectar su estructura (Pág. 3, párr. [0032]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar la composición divulgada en el documento D1, incluyendo dentro de la estructura de la alfa glucosidasa una mayor cantidad de glicanos del tipo manosa-6-fosfato modificados como lo sugiere el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010148253	1 a 19	Nivel Inventivo
D2	US2002137125	1 a 19	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 6285 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0011349		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/024982		30 de marzo de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30 de marzo de 2017				X					
Solicitante									
AMICUS THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 19					
Palabras clave utilizadas				Alpha glucosidase or lysosomal enzyme and mannose-6-phosphate and glycane and composition and Pompe disease					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 38/47, C12N 9/26, A61P 3/00				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
EPO	WO2010148253	23/12/2010	1 - 19	Pág. 3, párr. [0013]; pág. 4, párr. [0017]; pág. 43 y 44, ej. 5 y tabla 14				Y	
	US2002073438	13/06/2002	-	-				A	
Patbase	US2002137125	26/09/2002	1 – 19	Pág. 2, párr. [0010]; pág. 4, párr. [0042] – [0057]; pág. 5, párr. [0064])				Y	
	US2002013953	31/01/2002	-	-				A	
	US2002035072	21/03/2002	-	-				A	
	US2014186326	03/07/2014	-	-				A	
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.									
Fecha del reporte de búsqueda: 29 de mayo de 2020									
Examinador: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES									