

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

Señor(a)
SYNAGEVA BIOPHARMA CORP.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“PROTEÍNA NAGLU HUMANA RECOMBINANTE”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2012/059708.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de octubre de 2012.
PRIORIDAD: US 61/546,248 12 de octubre de 2011.

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 1 de septiembre de 2017, bajo el número NC2017/0009024, 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 10 del radicado N° NC2017/0009024 de 1 de septiembre de 2017.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una proteína NaGlu estable que sea enzimáticamente activa y que tenga propiedades físicas que le permitan atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) e introducirse de manera eficaz en los lisosomas de las células diana, para su uso terapéutico, por ejemplo, en el tratamiento del síndrome de Sanfilippo de tipo B.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composición que comprende una mezcla aislada de N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante cuya secuencia de aminoácidos se expone en 24 a 743 de SEC ID N° 1, en la que dicha mezcla comprende rhNaGlu que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), y la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° 14098853 el 8 de mayo de 2014, tituló la invención como: “PROTEÍNA NAGLU HUMANA RECOMBINANTE”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE N-ACETIL- α -D-GLUCOSAMINIDASA HUMANA RECOMBINANTE (rhNAGLU) GLICOSILADA CON MANNOSA-6-FOSFATO (M6P)”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no se encuentra sustentadas en la descripción, porque esta refiere que “en la que dicha rhNaGlu que **consiste** en la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 la SEC ID NO: 1 que contiene (...)”. Sin embargo, la descripción menciona que “en la que dicha rhNaGlu que **comprende** la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 la SEC ID NO: 1 que contiene (...)”. En este sentido, el modificar la expresión “comprende” por “consiste” cambia completamente el sentido de alcance de la reivindicación y por lo tanto la presencia de la una no sustenta la otra. Por lo tanto, se sugiere cambiar dicha expresión en esta reivindicación.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2011, 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
D4	US2007212769	Synthetic mammalian alpha-N-acetyl glucosaminidase and genetic sequences encoding same	13 de septiembre de 2007
D5	US2002137125	Methods for introducing mannose 6-phosphate and other oligosacharides onto glycoroteins and its application thereof	26 de septiembre de 2002
D6	US2002150981	Methods for producing highly phosphorylated lysosomal hydrolases	17 de octubre de 2002

El documento D4¹ divulga la obtención de a – N – acetilglucosaminidasa y el polinucleótido que lo codifica (Pág. 1, párr. [0007] – [0010]).

El documento D5² divulga un proceso para modificar glicoproteínas mediante la inclusión de unidades de mannososa – 6 – fosfato (Resumen).

El documento D6³ divulga proteínas lisosomales modificadas mediante inclusión de mannososa – 6 – fosfato mediante la intervención de GlcNAc fosfotransferasa o GlcNAcasa fosfodiester (Resumen).

1<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/003791070/publication/US2007212769A1?q=US2007212769>

2<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026729740/publication/US2002137125A1?q=US2002137125>

3<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/022548927/publication/US2002150981A1?q=US2002150981>

Oficio N° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición que comprende una de N-acetil-α-D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante aislada y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que dicha rhNaGlu que consiste en la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 la SEC ID NO: 1 que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), y la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.”* (Radicado N° NC2017/0009024 de 1 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D4	D5
Una composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 10 y 11, párr. [0132] – [0141])	Composición (Pág. 5, párr. [0064])
Comprende N-acetil-α-D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante	Comprende [alfa]-N-acetilglucosaminidasa recombinante	Comprende una proteína lisosomal (Pág. 2, párr. [0012]; pág. 4, párr. [0038] y [0040])
La rhNaGlu que consiste en la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 la SEC ID NO: 1 que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), y la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína	Esta [alfa]-N-acetil glucosaminidasa recombinante presenta siete sitios de glicosidación en los residuos de Asn correspondientes a las posiciones 261, 272, 435, 503, 513, 526 y 532	Comprende mannosa – 6 – fosfato (Pág. 2 – 5, párr. [0013] – [0026]; [0031], [0032], [0038] – [0058])
Comprende uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables	Comprende uno o más vehículos, diluyentes o excipientes	No menciona

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica que comprende [alfa]-N-acetilglucosaminidasa recombinante, la cual presenta siete sitios de glicosidación en los residuos de Asn correspondientes a las posiciones 261, 272, 435, 503, 513, 526 y 532 de esta proteína recombinante, y en donde dicha composición farmacéutica también comprende vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 10 y 11, párr. [0132] – [0141]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D4, consiste en que la composición de la invención comprende estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P).

El efecto técnico asociado a la glicosilación de la rhNaGlu con M6P, corresponde a que gracias a dichos patrones de glicosilación, le permiten interiorizarse de mejor manera dentro de las células objetivo, teniendo en cuenta que la N-acetil-α-D-glucosaminidasa nativa tiene pocos niveles de glicosilación y que a pesar de ser administrada directamente al sistema nervioso central, las células objetivo no la reconocen y en consecuencia, se acumula en los tejidos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la composición divulgada en el documento D4, para obtener

Oficio N° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

una composición que permita que la N-acetil- α -D-glucosaminidasa se interiorice de manera efectiva en las células diana y así logre ejercer su efecto terapéutico.

Sin embargo, el documento D5 divulga composiciones que comprenden una proteína lisosomal, para la cual se le incluye unidades de mannososa – 6 – fosfato o estructuras glicosídicas derivadas de mannososa – 6 – fosfato (Pág. 2 – 5, párr. [0012] – [0026]; [0031], [0032], [0038] – [0058]), en donde la inclusión de esta unidad glicosídica mejora el proceso de endocitosis celular de la proteína lisosomal, comparado con proteínas lisosomales que son pobremente glicosiladas y que presentan eficacia reducida, por lo que el efecto terapéutico de las proteínas lisosomales se asocia de manera proporcional al grado de glicosilación de las mismas con M6P (Pág. 1, párr. [0008], [0010 y [0011])

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar la composición divulgada en el documento D4, incluyendo las unidades de mannososa – 6 – fosfato en los sitios de glicosilación tal y como lo sugiere el documento D5, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D5 menciona que de las estructuras de mannososa – 6 – fosfato se pueden realizar modificaciones, incluyendo otra clase de hexosas tales como galactosa, fucosa, N- acetilglucosamina (Pág. 3, párr. [0027]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 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.

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición que comprende una de N-acetil- α -D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante aislada y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que dicha rhNaGlu que consiste en la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 la SEC ID NO: 1 que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), y la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína.”* (Radicado N° NC2017/0009024 de 1 de septiembre de 2017).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4	D6
Una composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 10 y 11, párr. [0132] – [0141])	Composición farmacéutica (Pág. 11 y 12, párr. [0113] – [0115])
Comprende N-acetil- α -D-glucosaminidasa (rhNaGlu) humana recombinante	Comprende [alfa]-N-acetilglucosaminidasa recombinante	Comprende una proteína lisosomal como N – acetil – α – glucosaminidasa (Sanfilippo B), α – glucosidasa (Pompe) u otras más (Pág. 10 y 11, párr. [0104])
La rhNaGlu que consiste en la secuencia de aminoácidos que se expone en 24 a 743 la SEC ID NO: 1 que contiene estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P), y la proporción de M6P a proteína rhNaGlu es 1 a 6 moles de M6P por mol de proteína	Esta [alfa]-N-acetil glucosaminidasa recombinante presenta siete sitios de glicosidación en los residuos de Asn correspondientes a las posiciones 261, 272, 435, 503, 513, 526 y 532	Comprende mannososa – 6 – fosfato en proporción entre 5 y 10 unidades de M6P por unidad de proteína lisosomal (Pág. 20, ej. 27, párr. [0173])
Comprende uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables	Comprende uno o más vehículos, diluyentes o excipientes	Comprende excipientes (párr. [0114])

Oficio N° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica que comprende [alfa]-N-acetilglucosaminidasa recombinante, la cual presenta siete sitios de glicosidación en los residuos de Asn correspondientes a las posiciones 261, 272, 435, 503, 513, 526 y 532 de esta proteína recombinante, y en donde dicha composición farmacéutica también comprende vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 10 y 11, párr. [0132] – [0141]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D4, consiste en que la composición de la invención comprende estructuras de glucano que comprenden manosa-6-fosfato (M6P).

El efecto técnico asociado a la glicosilación de la rhNaGlu con M6P, corresponde a que gracias a dichos patrones de glicosilación, le permiten interiorizarse de mejor manera dentro de las células objetivo, teniendo en cuenta que la N-acetil- α -D-glucosaminidasa nativa tiene pocos niveles de glicosilación y que a pesar de ser administrada directamente al sistema nervioso central, las células objetivo no la reconocen y en consecuencia, se acumula en los tejidos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la composición divulgada en el documento D4, para obtener una composición que permita que la N-acetil- α -D-glucosaminidasa se interiorice de manera efectiva en las células diana y así logre ejercer su efecto terapéutico.

Sin embargo, el documento D6 divulga composiciones que comprenden una proteína lisosomal, dentro de las cuales se encuentra la N – acetil – α – glucosaminidasa, donde a esta proteína lisosomal se modifica incluyendo unidades de manosa – 6 – fosfato en proporción entre 5 – 10 unidades de M6P por cada unidad de proteína lisosomal, además de incluir excipientes (Pág. 10 y 11, párr. [0104]; pág. 11 y 12, párr. [0113] – [0115]; pág. 20, ej. 27, párr. [0173]), en donde la inclusión de esta unidad glicosídica mejora el proceso de internalización celular de la proteína lisosomal, comparado con proteínas lisosomales que son pobremente glicosiladas (Pág. 2, párr. [0011]; pág. 20, párr. [0174]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar la composición divulgada en el documento D4, incluyendo las unidades de manosa – 6 – fosfato en los sitios de glicosilación tal y como lo sugiere el documento D6, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 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
D4	US2007212769	1 a 10	Nivel Inventivo
D5	US2002137125	1 a 10	Nivel Inventivo
D6	US2002150981	1 a 10	Nivel Inventivo



Oficio N° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

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° 10853 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° 14098853

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. 14098853		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No. PCT/US2012/059708		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 11 de octubre de 2012							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 12 de octubre de 2011				Prioridad X		Presentación			
Solicitante SYNAGEVA BIOPHARMA CORP.									
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 – 10					
Palabras clave utilizadas				(alpha-N-acetyl glucosaminidase or NaGlu) and (mannose – 6 – phosphate or M6P) and lysosomal storage protein and composition and (internalized or endocytosis) improvement and Sanfilippo B (syndrome or disease)					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 9/26, C12N 5/07, A61K 38/47					
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⁾		
THE LENS	US2007212769	13/09/2007	1 – 10	Pág. 10 y 11, párr. [0132] – [0141]			Y		
	US2007099251	03/05/2007	-	-			A		
	US2009098131	16/04/2009	-	-			A		
PATBASE	US2002137125	26/09/2002	1 – 10	(Pág. 1 – 5, párr. [0008] – [0026]; [0031], [0032], [0038] – [0058])			Y		
	WO2010148253	23/12/2010	-	-			A		
ESPAENET	US2005048047	03/03/2005	-	-			A		
	WO2005002515	13/01/2005	-	-			A		
	WO2009137721	12/11/2009	-	-			A		
PATSEER	US2011318327	29/12/2011	-	-			A, P		
	US2004006008	08/01/2004	-	-			A		
	WO2010142957	16/12/2010	-	-			A		
	US2010221235	02/09/2010	-	-			A		
RECURSO REVOCA	US2002150981	17/10/2002	1 – 10	Pág. 10 y 11, párr. [0104]; pág. 11 y 12, párr. [0113] – [0115]; pág. 20, ej. 27, párr. [0173] y [0174]			Y		
(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: 19 de agosto de 2020									
Examinador: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES									