

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

REF: Expediente No. **NC2018/0011349**, solicitud de patente de invención a favor de **AMICUS THERAPEUTICS INC.** Título: **“FORMULACIONES QUE COMPRENDEN ALFA-GLUCOSIDAS ÁCIDA RECOMBINANTE”**

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. 6285 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 01 de junio de 2020.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Señor Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Señor Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- se elimina la reivindicación 6;
- se adicionan las reivindicaciones 4 y 6 que tienen soporte en las antiguas reivindicaciones 3 y 4;
- las nuevas reivindicaciones 5, 7 a 20 corresponden a las antiguas reivindicaciones 4, 5, 7 a 19, respectivamente;
- en el ítem a) de la nueva reivindicación 1 se sustituye la expresión “3,0-5,0” por “3,0-5,0 mol”;
- en el ítem c) de la nueva reivindicación 1 se adiciona la expresión “*seleccionando del grupo que consiste de manitol y polisorbato 80, o combinación de los mismos*”;
- se elimina el término “*al menos*” de las nuevas reivindicaciones 1, 2, 12, 13 y 17;
- se elimina el término “*aproximadamente*” de las nuevas reivindicaciones 1, 3, 5, 8 a 11, 14 y 15;
- en la reivindicación 2 se sustituye la expresión “50% de las moléculas...” por “50% al 95% de las moléculas”;

- en la nueva reivindicación 3 se elimina la expresión “*opcionalmente de aproximadamente 15 mg/mL*”;
- en las nuevas reivindicaciones 5 y 10 a 17 se sustituye la expresión “*de cualquiera de las reivindicaciones*” por “*de una cualquiera de las reivindicaciones*”;
- en la nueva reivindicación 5 se elimina la expresión “*opcionalmente de aproximadamente 6,0*”;
- en las nuevas reivindicaciones 8 y 9 se adiciona el término “*cualquiera de*”;
- en las reivindicaciones 8 y 10 se sustituye la expresión “*en donde el manitol está presente en*” por “*que comprende el manitol en*”;
- en las reivindicaciones 9 y 10 se sustituye la expresión “*en donde el polisorbato 80 está presente en*” por “*que comprende el polisorbato 80 en*”;
- en la nueva reivindicación 11 se sustituyen los ítems d) y e) por a) y b);
- en la nueva reivindicación 12 se sustituye “*4 moles de ácido*” por “*4 a 8 moles de ácido*”;
- en el ítem a) y b) de la nueva reivindicación 13 se sustituye la expresión “*30% de las moléculas de rhGAA*” por “*de 30% a 95% de las moléculas de rhGAA*” y en el ítem c) de dicha reivindicación se sustituye la expresión “*20% de las moléculas de rhGAA*” por “*de 20% a 95% de las moléculas de rhGAA*”;
- se elimina el término “*opcionalmente*” de las nuevas reivindicaciones 14, 15 y 17;
- en la nueva reivindicación 17 se sustituye el término “*amortiguador*” por “*el amortiguador de citrato*”;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

i) En cuanto a la expresión “*N-glicanos de tipo complejo*” de la reivindicación 1, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador puesto que la sección 2.6.5.1 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante la Guía de la SIC) establece que el significado y el alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona medianamente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones, sin embargo, si la palabra tiene un significado especial debe definirse en el Capítulo Descriptivo. En particular, la página 27 del Capítulo Descriptivo de la presente invención describe que el término N-glicano complejo hace referencia a un N-glicano con una o más unidades de galactosa y/o ácido siálico, en donde N-glicano complejo puede ser un N-glicano rico en manosa, donde hay una o más unidades de manosa unidas a una o más unidades de monosacáridos seleccionadas independientemente entre N-acetilglucosamina, galactosa y ácido siálico.

Por todo lo anterior, es totalmente claro que la expresión “*un N-glicano complejo*” es completamente conocida para cualquier persona medianamente versada en la materia, además si dicha persona en un caso hipotético no supiese su significado, con la lectura del Capítulo Descriptivo podría entender perfectamente el significado de la expresión objetada. Así, la nueva reivindicación 1, además de estar recomendada como válida por la Guía de

la SIC, cumple con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia

Adicionalmente, es pertinente mencionar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, que en el presente caso corresponde a una formulación farmacéutica. En consecuencia, las reivindicaciones no necesitan reclamar elementos no esenciales de la invención, sino más bien solo aquellas características que las distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales solo limitarían la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el Solicitante tiene derecho ya que, al incluir dichas condiciones, la novedad y el nivel inventivo no será el mismo que el reclamado originalmente.

ii) Respecto a los términos “*al menos*”, “*opcionalmente*” y “*aproximadamente*”, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indique en el numeral 1 del presente memorial, en donde siguiendo las amables sugerencias de la Examinador se elimina dichos términos de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Así las cosas, considero superadas las objeciones al respecto.

iii) En cuanto a la objeción de la nueva reivindicación 20 (antigua reivindicación 19), respetuosamente difiero de la opinión del Examinador puesto que la Guía de la SIC en su sección 2.6.4.1 establece que una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente, en donde la solicitud puede contener más de una reivindicación independiente de producto o de proceso. En el presente caso, la invención comprende cuatro reivindicaciones independientes, dos de ellas dirigidas a productos y las otras restantes a procedimientos. En particular, la nueva reivindicación 1 reclama una formulación farmacéutica, mientras que la nueva reivindicación 16 (antigua reivindicación 15) se encuentra dirigida a una composición farmacéutica. Por su parte, la nueva reivindicación 17 (antigua reivindicación 16) reclama un método para preparar una formulación farmacéutica, y la nueva reivindicación 20 (antigua reivindicación 19) se dirige a un método para preparar una composición farmacéutica. Por ende, para cualquier persona medianamente versada en la materia es claro que cada una de las reivindicaciones independientes que comprende este Capítulo Reivindicatorio Modificado es completamente autosuficiente y cada una de ellas se encuentran dirigidas a materia totalmente diferente. Así las cosas, el inventor se encuentra en todo su derecho de reclamar todas las modalidades preferidas incluidas en el mismo concepto inventivo, por medio de reivindicaciones independientes, las cuales comprenden sus características esenciales y permiten tener una adecuada definición de cada una de ellas.

Particularmente, las nuevas reivindicaciones 17 y 20 no deben depender una de la otra, puesto que estas a pesar de estar comprendidas en el mismo concepto inventivo se encuentran dirigidas a una materia y alcance diferentes. Evidentemente las dos se encuentran dentro de la categoría de procedimiento, sin embargo, cada una de ellas utiliza una serie de etapas para elaborar o preparar productos diferentes, por lo que es completamente claro que dichas reivindicaciones no tienen que depender una de la otra, ya que sus características esenciales no son las mismas y no necesariamente están relacionadas. Además, vale la pena resaltar que dentro de dichas reivindicaciones se reclama una falsa dependencia para ligar el producto que se puede obtener a partir de las reivindicaciones de dichos procedimientos.

Ahora bien, en cuanto a la objeción de las nuevas reivindicaciones 16 y 20, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador puesto que dichas reivindicaciones se encuentran dirigidas a diferentes categorías, en particular, la reivindicación 16 reclama un producto, mientras que la reivindicación 20 se encuentra dirigida a un método. Por lo tanto, es completamente claro que dichas reivindicaciones no reclaman ni la misma materia ni el mismo alcance, por el contrario, por medio de estas reivindicaciones el inventor logra proteger absolutamente toda la materia que comprende el mismo concepto inventivo de su invención. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería perfectamente que las nuevas reivindicaciones 16, 17 y 20 son claras y concisas puesto que no reclaman el mismo alcance, y que además cada una de ellas es esencial para el entendimiento y reproducibilidad de la invención, por lo que considero superada la objeción al respecto.

iv) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 6285, la presente invención cumple con los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

i) En primer lugar, me permito resaltar que la reivindicación 1 se encuentra dirigida a una formulación farmacéutica que comprende: una población de moléculas de α -glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA); un tampón de citrato; y un excipiente seleccionado del grupo que consiste de manitol y polisorbato 80, o combinación de los mismos, en donde la formulación tiene un pH de 5,0 a 7,0.

Por su parte, D1 divulga formulaciones para enzimas lisosomales adecuadas para la terapia de sustitución de enzimas que preservan o mejoran la estabilidad y/o eficacia de las proteínas, en donde dichas formulaciones reducen o eliminan la formación de agregados de alto peso molecular, la degradación de proteínas durante la liofilización, el almacenamiento, el transporte y la infusión. Ahora bien, y como lo señala el Examinador, la presente invención difiere de D1 en que la nueva reivindicación 1 reclama una formulación que comprende 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 donde las moléculas de rhGAA comprenden 3,0-5,0 mol restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA. Sin embargo, D1 en ninguna parte del documento menciona dichas características, en el mejor de los casos dicho documento divulga una composición que comprende alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (GAA). Adicionalmente, vale la pena resaltar que, si bien D1 divulga una lista de tampones entre los cuales podemos destacar histidina, acetato de sodio, citrato, fosfato, succinato, Tris y combinaciones de los mismos, dicho documento no enseña o sugiere que el tampón adecuado para que la formulación tenga un efecto técnico es la elección específica del tampón de citrato. Así las cosas, es completamente claro que D1 no divulga absolutamente todas las características esenciales reclamadas por la presente invención, y además si una

persona medianamente versada en la materia se encontrase motivada por las sugerencias de D1 para obtener la formulación de la presente invención, dicha persona tendría que recurrir a una experimentación exhaustiva y adicional puesto que a partir de las enseñanzas de D1 es casi imposible obtener la materia reclamada por la presente invención.

En cuanto a D2, dicho documento se encuentra dirigido a métodos para crear neoglicoproteínas que aumentan la captación celular de enzimas lisosomales y otras glicoproteínas uniendo covalentemente composiciones de oligosacáridos a glicanos oxidados de las glicoproteínas a través de enlaces covalentes. En particular, D2 divulga un método de conjugación, en donde en el primer paso, el azúcar terminal reductor de los oligosacáridos se deriva a-glicosilhidrazina u otros grupos reactivos con carbonilo (tales como hidrazida, semicarbozida, aminooxilo, etc.). Dichos oligosacáridos deben tener uno o más grupos fosfato unidos a la posición C6' en los grupos manopiranosilo (M6P). Los derivados de oligosacáridos luego reaccionan con los grupos carbonilo (aldehído) generados en los carbohidratos oxidados en las glicoproteínas para formar conjugados de enlace covalente, en donde las glicoproteínas se oxidan de acuerdo con uno de al menos tres métodos posibles. En otras palabras, D2 se refiere a una conjugación de moléculas de rhGAA con derivados de M6P, en donde dichos derivados de M6P deben reaccionar con los grupos carbonilo (aldehído) generados en los carbohidratos oxidados de las glicoproteínas para formar conjugados de enlaces covalentes. Sin embargo, el proceso de oxidación de glicoproteínas generalmente requiere modificar los grupos terminales de N-acetilglucosamina, galactosa y/o ácido siálico. Por ende, ninguna persona medianamente versada en la materia a partir de D2 hubiese obtenido 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 donde las moléculas de rhGAA comprenden 3,0-5,0 mol restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA. Por lo tanto, y visto como un todo, el proceso de D2 se habría alejado de las moléculas rhGAA reivindicadas.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que la presente invención se encuentra dirigida a una formulación, por lo que, si bien D2 se encuentra dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas del mismo no son válidas teniendo en cuenta la deficiencia de D1 anteriormente explicada.

Ahora bien, si se combinase la materia divulgada en D1 con la de D2, ninguna persona medianamente versada en la materia hubiese podido llegar a obtener la presente invención ya que D1 no describe ninguna formulación farmacéutica que comprenda una población de moléculas de rhGAA que tengan las modificaciones de M6P, y mucho menos en combinación con un tampón de citrato, como se reclama en la presente invención. Y aunque D2 enseña la modificación de moléculas de rhGAA añadiendo 6-P-Mn-R, dicho documento no enseña o sugiere ninguna población de rhGAA que tenga 3,0-5,0 residuos de M6P por mol de rhGAA, como se reclama en la invención. En particular, ni D1 ni D2 divulgan que el 40% -60% de los N-glicanos en las moléculas de rhGAA son N-glicanos de tipo complejo, lo cual se considera una característica estructural esencial de la formulación reclamada que no se enseña ni sugiere por el arte previo. Por las razones anteriores, la persona medianamente versada en la materia no habría tenido la motivación necesaria, o una expectativa razonable de éxito, para llegar a la invención reclamada.

Ahora bien, contrario a lo establecido por el Examinador, la formulación reclamada por la presente invención tiene un efecto técnico. Particularmente, el Capítulo Descriptivo describe que α -glucosidasa ácida humana recombinante de la presente invención comprende una capacidad superior para dirigirse a los receptores de manosa-6-fosfato independientes de cationes (CIMPR) y los lisosomas celulares, así como patrones de glicosilación que disminuyen su eliminación no productiva in vivo, usando células de ovario de hámster chino (CHO). Estas células pueden ser inducidas para expresar una α -glucosidasa ácida humana recombinante con un nivel significativamente mayor de unidades de N-glicanos con uno o más residuos de manosa-6-fosfato que una α -glucosidasa ácida humana recombinante convencional, tal como la α -glucosidasa alfa. La α -glucosidasa ácida humana recombinante producida en estas células se dirige significativamente más a las células musculares merced a la presencia de más residuos de manosa-6-fosfato (M6P) y bis-manosa-6-fosfato que los que pueden hallarse en una α -glucosidasa convencional. Por lo tanto, se cree que esta glicosilación extensa permite que la enzima ATB200 sea captada más eficazmente por las células blanco, es decir, que sea removida de la circulación más eficientemente que otras α -glucosidasa ácida humana recombinantes, tales como la α -glucosidasa alfa, cuyo contenido de M6P y bis-M6P es mucho más bajo. Se ha demostrado que la enzima se une eficientemente a los CIMPR y es captada eficientemente en el músculo esquelético y el músculo cardíaco, y que tiene un patrón de glicosilación que provee un perfil farmacocinético favorable y disminuye la eliminación no productiva in vivo. Adicionalmente, la presente invención describe que la glicosilación amplia de ATB200 contribuye a una disminución en la inmunogenicidad de ATB200, por ejemplo, en comparación con la α -glucosidasa alfa. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia ha de apreciar que la glicosilación de las proteínas con azúcares de mamíferos conservados generalmente mejora su solubilidad y disminuye su agregación y su inmunogenicidad. La glicosilación altera indirectamente la inmunogenicidad de las proteínas al minimizar su agregación y proteger sus epítopos de las proteínas inmunogénicas del sistema inmune. Por lo tanto, la administración de α -glucosidasa ácida humana recombinante no induce anticuerpos contra ella.

Adicionalmente, ni D1 ni D2 divulgan formulación de moléculas rhGAA en un tampón citrato, mientras que en el Capítulo Descriptivo de la presente invención se describe que en el ejemplo de la formulación 1 se compararon composiciones de rhGAA formuladas en tampones de citrato de sodio y fosfato de sodio, en donde se demuestra que el tampón de citrato de sodio estabilizó la formulación mejor que el tampón de fosfato de sodio después de la agitación. Asimismo, en el ejemplo de formulación 2 se realizaron experimentos comparativos que muestran que ATB200 formulado en tampón citrato (C60) resistió múltiples ciclos de congelación-descongelación mejor que los otros dos tampones (P60 y CP60), en donde independientemente del proceso de congelación-descongelación, ATB200 permaneció estable en tampón de citrato. Por lo tanto, es completamente evidente que la formulación de moléculas de rhGGA en el tampón citrato demuestra beneficios sorprendentemente mejorados gracias a dicho tampón, los cuales no se evidencian al usar el tampón reclamado por D1, tampón de fosfato.

Por ende, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas ni en D1 ni en D2. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que la formulación tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo.

Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que el Examinador deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.

Por todo lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no encuentra ninguna motivación o enseñanza para incluir las moléculas rhGAA divulgadas en D2 en la composición divulgada por D1. Incluso, en el mejor de los casos, la combinación de las enseñanzas de dichos documentos no permitiría la obtención de la formulación de la presente invención debido a las múltiples diferencias señaladas anteriormente. Así, al combinar las enseñanzas de D1 y D2 ninguna persona medianamente versada en la materia podría llegar a la presente invención puesto que ni D1 ni D2 independientemente o en combinación divulgan las características esenciales de la presente invención.

En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D2 a D1, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

ii) 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 son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

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 y/o características 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 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, tal y como la definida por la presente solicitud.

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 Ibidem.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 6285 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 y D2.

Es más, no es posible prever el recubrimiento de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o método 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** esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

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.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

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