

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

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 13 de octubre de 2020, bajo el número NC2018/0011349, 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 20 del radicado N° NC2018/0011349 del 13 de octubre de 2020.

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 (Pág. 5, ln. 20 – 23).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende rhGAA, citrato de sodio y excipientes (Pág. 11).

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 insiste en esta objeción, porque esta referencia de N – glicanos de tipo complejo es ambigua, sin mencionar qué tipo de glicanos y si son lineales, ramificados, cuantas ramificaciones, entre otras características estructurales. Se sugiere mencionar de manera



Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

específica el conjunto de N – glicanos que cumplen con dicha condición de complejidad, de acuerdo con lo que se encuentre sustentado en la Descripción.

La reivindicación 8 no es clara, porque presenta un error tipográfico, cuando se refiere a “una concentración de 10 mg/mL a50 mg/mL”. Se sugiere corregir el error.

Las reivindicaciones 11, 14 y 15 no son concisas, porque se refieren de manera general al agente acidificante, implícitamente se incluye el buffer de citrato (que registra pH ácido) reclamado en las reivindicaciones anteriores. Para este caso se sugiere mencionar el agente acidificante específico, de tal manera que esta característica sea diferencial con respecto al buffer de citrato.

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
D3	WO2013013017	Compositions and methods for modifying the glycosylation of lysosomal storage disorder therapeutics	24 de enero de 2013

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 D3² divulga composiciones que comprenden proteínas lisosomales con alteración de la estructura de los glicanos tipo manosa – 6 – fosfato que a ellas se unen, para mejorar la endocitosis de estas proteínas (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 Nglicanos de tipo complejo y, en donde las moléculas de rhGAA comprenden 3,0-5,0 mol de restos de manosa-6-fosfato (M6P) por mol de rhGAA; (b) un tampón de citrato; y (c) 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.” (Radicado N° NC2018/0011349 del 13 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D1	D3
----------------------------	----	----

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

2 <https://patents.google.com/patent/WO2013013017A2/en?q=WO2013013017>

Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

Una composición farmacéutica	Una composición farmacéutica (Pág. 2 y 3, párr. [0006] – [0011] y [0013]; pág. 4, párr. [0017])	Una composición farmacéutica
Comprende alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA)	Comprende alfa glucosidasa ácida obtenida por células CHO	Comprende alfa glicosidasa ácida
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 moles 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	La alfa glicosidasa comprende al menos 60% de la proteína glicosilada con manosa – 6 – fosfato, donde la proporción molar entre la manosa – 6 – fosfato y la alfa glicosidasa es 3:1, 3.25:1, 3.5:1, 3.75:1, 4:1, 4.25:1, 4.5:1, 4.75:1, 5:1 (Pág. 10, párr. [0037] y [0038]), donde los glicanos de manosa – 6 – fosfato es de cadena simple o ramificada (Pág. 11, párr. [0039] y [0040]; pág. 12, párr. [0044])
un excipiente seleccionado del grupo que consiste de manitol y polisorbato 80, o combinación de los mismos,	Comprende polisorbato 80 0.01% (Fig. 1; pág. 30, párr. [0104]); puede contener manitol (Pág. 2, párr. [0007]; pág. 4, párr. [0013])	Comprende manitol u otros excipientes (Pág. 65, párr. [00224])
Un tampón de citrato para que el pH de la composición sea entre 5.0 y 7.0	Comprende citrato de sodio 25mM, donde el pH de la composición oscila entre 5 y 7	Comprende un buffer de citrato entre 5mM y 20mM (Pág. 65, párr. [00226]) para pH entre 5 y 9, preferible pH entre 6 y 8 (Pág. 65 y 66, párr. [00228])

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, polisorbato 80 0.01% y citrato de sodio 25mM 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 para la composición reclamada en la invención, la alfa glicosidasa comprende residuos de glicanos complejos, en donde la proporción molar entre los residuos de manosa – 6 – fosfato oscila entre 3.0 y 5.0 por mol de alfa glicosidasa.

El efecto técnico asociado a esta diferencia corresponde a la mejor internalización de la alfa glicosidasa en musculo esquelético y cardiaco, para ejercer de manera eficiente el efecto terapéutico, con respecto a la alfa glicosidasa convencional que solamente comprende una mol de manosa – 6 – fosfato por mol de alfa glicosidasa.

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 que comprende alfa glucosidasa y que tenga mejores propiedades de internalización celular y consecuente mejor efecto terapéutico.

Sin embargo, el documento D3 divulga composiciones que comprenden una enzima de reemplazo como alfa glicosidasa, donde la alfa glicosidasa comprende al menos 60% de la proteína glicosilada con manosa – 6 – fosfato de cadena simple o ramificada, donde la

Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

proporción molar entre la manosa – 6 – fosfato y la alfa glicosidasa es 3:1, 3.25:1, 3.5:1, 3.75:1, 4:1, 4.25:1, 4.5:1, 4.75:1, 5:1 (Pág. 10, párr. [0037] y [0038]; pág. 11, párr. [0039] y [0040]; pág. 12, párr. [0044]). Adicionalmente, este documento D3 menciona que las enzimas de reemplazo con bajos valores de proporción molar de manosa – 6 – fosfato con respecto a la alfa glicosidasa (1:1) son pobremente recaptadas, por lo que es necesario desarrollar proteínas con mayor cantidad de manosa – 6 – fosfato para mejorar la recaptación celular (Pág. 2 y 3, párr. [0010] y [0011]; Fig. 1).

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 proporción molar de glicanos del tipo manosa-6-fosfato modificados como lo sugiere el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 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 20	Nivel Inventivo
D3	WO2013013017	1 a 20	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio, el solicitante afirma que *“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.”*

Este Despacho aclara que si bien la descripción indica el concepto del solicitante sobre N – glicano complejo, la objeción por falta de claridad se mantiene por dos razones específicas: En primer lugar, las reivindicaciones han de ser claras y autosuficientes por sí mismas sin necesidad de recurrir a la descripción y el alcance de las mismas debe definir de manera concreta el objeto de la invención que se va a proteger; y en segundo lugar, porque al ser indefinido dicho alcance, en el campo técnico la definición de N – glicano complejo abarca mucho más allá de lo que el solicitante considera y en consecuencia, se encuentra comprendido dentro del estado de la técnica.

Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

Con respecto a la pertinencia del documento D1, el solicitante argumenta que *“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 (...) 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.”*

Este Despacho aclara que le asiste la razón al solicitante sobre su referencia a que el documento D1 no menciona características que sí se reclaman en la presente solicitud, a saber, *“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”*. No obstante, este Despacho aún considera que este documento es el estado de la técnica más cercano al objeto de la presente solicitud, por cuanto divulga una composición farmacéutica que comprende una alfa glucosidasa ácida, polisorbato 80 0.01% y citrato de sodio 25mM 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]).

Con respecto al estado de la técnica complementario, el solicitante argumenta que *“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 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 (...) 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.”*

Este Despacho considera que le asiste la razón al solicitante sobre el hecho de que las enseñanzas del documento D2 no permiten obtener el objeto de la solicitud propuesta, por lo que ya no se considera pertinente para el presente estudio de patentabilidad. No obstante, este Despacho considera que las enseñanzas del ahora citado documento D3



Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

si se consideran pertinentes para que una persona versada en la materia pueda obtener las composiciones propuestas en la solicitud, porque este documento divulga composiciones que comprenden una enzima de reemplazo como alfa glicosidasa, donde la alfa glicosidasa comprende al menos 60% de la proteína glicosilada con manosa – 6 – fosfato de cadena simple o ramificada, donde la proporción molar entre la manosa – 6 – fosfato y la alfa glicosidasa es 3:1, 3.25:1, 3.5:1, 3.75:1, 4:1, 4.25:1, 4.5:1, 4.75:1, 5:1 (Pág. 10, párr. [0037] y [0038]; pág. 11, párr. [0039] y [0040]; pág. 12, párr. [0044]). Por esta razón, se incluye el documento D3 en este nuevo estudio de patentabilidad.

Con respecto al efecto técnico, el solicitante menciona que “(...) 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 (...) 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 alglucosidasa 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 (...)”

Este Despacho considera que si bien es cierto que la composición reclamada en la solicitud presenta el efecto técnico que menciona el solicitante en relación con lo que divulga el documento D1, es necesario mencionar que el documento complementario D3 se refiere al hecho de que las proteínas lisosomales (alfa glicosidasa por ejemplo) al tener un bajo margen de glicosilación de manosa – 6 – fosfato (proporción molar 1:1), presenta baja recaptación o internalización celular, que en consecuencia resulta en un deficiente efecto terapéutico de las mismas, y por tal razón se pretende desarrollar proteínas lisosomales con mayor índice de glicosilación para mejorar la recaptación celular (Pág. 2 y 3, párr. [0010] y [0011]; Fig. 1); con más detalle, la proporción molar entre la manosa – 6 – fosfato y la alfa glicosidasa es 3:1, 3.25:1, 3.5:1, 3.75:1, 4:1, 4.25:1, 4.5:1, 4.75:1, 5:1 (Pág. 10, párr. [0037] y [0038]; pág. 11, párr. [0039] y [0040]; pág. 12, párr. [0044]). Por tal razón, si bien es cierto que se reconoce efecto técnico al objeto de la invención propuesta, este efecto y la solución técnica ya estaban comprendidas en el arte previo, específicamente en el documento D3.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma *ibidem*, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación



Oficio N° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 173 de 8 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0011349		1°		2°	X	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 2016				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 – 20
Palabras clave utilizadas	Alpha glucosidase or lisosomal 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 - 20	Pág. 3, párr. [0013]; pág. 4, párr. [0017]; pág. 43 y 44, ej. 5 y tabla 14	Y
	US2002073438	13/06/2002	-	-	Y
	WO2013136189	19/09/2013	-	-	A
	WO2012042386	05/04/2012	-	-	A
	WO2011039634	07/04/2011	-	-	A
	WO2005077093	25/08/2005	-	-	A
	EP1820862	22/08/2007	-	-	A
	Amalfitano et al ¹	03/2001	-	-	A
USPTO	Van Hove et al ²	09/01/1996	-	-	A
	WO2013013017	24/01/2013	1 – 20	(Pág. 10, párr. [0037] y [0038]; pág. 11, párr. [0039] y [0040]; pág. 12, párr. [0044])	Y
	US2015044194	21/02/2015	-	-	A
PATBASE	WO2005077093	25/08/2005	-	-	A
	US2002137125	26/09/2002	-	-	A
	US2002013953	31/01/2002	-	-	A
	US2002035072	21/03/2002	-	-	A
	US2014186326	03/07/2014	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
1 Amalfitano, A., Bengur, A., Morse, R. et al. Recombinant human acid α-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. <i>Genetics in Medicine</i> . 2001. 3, 132–138					
2 Van Hove JL, Yang HW, Wu JY, Brady RO, Chen YT. High-level production of recombinant human lysosomal acid alpha-glucosidase in Chinese hamster ovary cells which targets to heart muscle and corrects glycogen accumulation in fibroblasts from patients with Pompe disease. <i>PNAS</i> . 1996. 93 (1):65-70					

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“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.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“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.	“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.
“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.	
Fecha del reporte de búsqueda: 11 de noviembre de 2020	
Examinador: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES	