

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-GLUCOSIDA 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. 8664 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 12 de enero de 2021.

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:

- en la reivindicación 1 se adiciona la expresión “*que contiene una o más galactosa y/o unidades de ácido siálico*”;
- en las nuevas reivindicaciones 11, 14 y 15 y se sustituye la expresión “un agente acidificante” por “un agente acidificante que no es ácido cítrico”;
- en la nueva reivindicación 8 se sustituye la expresión “*10 mg/mL a 50mg/mL*” por “*10 mg/mL a 50mg/mL*”.

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 objeción de la reivindicación 1 y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, me permito señalar que dicha reivindicación ha sido modificada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial, en donde se menciona específicamente las características esenciales de las moléculas que se encuentran dentro de los N-glicanos de tipo complejo. En particular, la reivindicación independiente ahora reclama que dichos N-glicanos de tipo complejo hacen referencia a N-glicanos con una o más unidades de galactosa y/o ácido siálico, lo cual se encuentra adecuadamente soportado por el Capítulo Descriptivo en la página 27 de la presente invención. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

(ii) Respecto a la objeción de las reivindicaciones 11, 14 y 15, respetuosamente me permito señalar que, siguiendo las amables sugerencias del Examinador dichas reivindicaciones han sido modificadas para realizar una diferenciación entre el agente acidificante y el amortiguador de citrato que allí se reclama. En particular, se reclama que el agente acidificante de ninguna manera corresponde a un ácido cítrico, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el amortiguador y el agente acidificante no corresponden al mismo compuesto y cada uno de ellos cumple una función específica y diferente en la composición farmacéutica. Adicionalmente, me permito resaltar que “*un amortiguador*” hace referencia a una solución que contiene un ácido débil y una base débil conjugada, cuyo pH apenas cambia con la adición de un álcali o un ácido; por su parte, “*un agente acidificante*” hace referencia a una sustancia química que es capaz de disociarse en solución y ceder protones con el fin de que el pH de la solución cambie y baje a un pH ácido. Por todo lo anterior, dicha persona versada tendría completamente claro la diferenciación del amortiguador y el agente acidificante de acuerdo a su función y los compuestos que comprenden cada uno de estos grupos, por lo que considero superada la objeción al respecto.

(iii) 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

i) En cuanto al nivel inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 173, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

ii) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención se encuentra dirigida a 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 que contienen una o

más galactosa y/o unidades de ácido siálico 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.

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. Sin embargo, y como lo señala el Examinador, D1 en ninguna parte del documento menciona o sugiere una formulación farmacéutica que comprenda una población de moléculas rhGAA que además tengan las modificaciones M6P, lo cual es considerado como una característica esencial de la presente invención. De hecho, D1 en el mejor de los casos divulga una composición que comprende alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (GAA), lo cual es completamente diferente a lo que se pretende proteger por medio de la presente invención. Adicionalmente, D1 divulga una lista de amortiguadores entre los cuales podemos destacar histidina, acetato de sodio, citrato, fosfato, succinato, Tris y combinaciones de los mismos. Sin embargo, en ninguna parte del documento se enseña o sugiere a una persona medianamente versada en la materia que el tampón o amortiguador adecuado para que la formulación tenga un efecto técnico es la elección específica del tampón de citrato. Por lo tanto, dicha persona versada no tiene ninguna motivación de seleccionar específicamente el amortiguador de citrato de una lista de más amortiguadores que cumplen con la misma función de estabilizar el pH en una solución. 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. De hecho si hipotéticamente la persona versada siguiese las enseñanzas de D1 obtendría una formulación farmacéutica que comprendería alfa-glucosidasa ácida humana recombinante y un amortiguador.

Ahora bien, D3 divulga composiciones y métodos para producir proteínas lisosomales que tienen una estructura de glicano alterada, de manera que la proteína pueda administrarse eficazmente a los lisosomas de las células diana (por ejemplo, mediante endocitosis mediada por manosa-6-fosfato). Las proteínas lisosomales se producen modificando las rutas de glicosilación y/o el direccionamiento lisosómico en una célula huésped utilizando una molécula efectora de ARN, como un ARNip. En particular, D3 divulga una composición que comprende una proteína lisosomal, en la que la composición se caracteriza por al menos aproximadamente el 60% de las moléculas de proteína lisosomal, las cuales están glicosiladas; y la relación de manosa-6-fosfato a proteína lisosómica glicosilada es al menos aproximadamente 1:1. Sin embargo, y a pesar de que D3 enseña moléculas de rhGAA modificadas que tienen una mayor proporción de M6P a proteína lisosomal glicosilada, en ninguna parte de D3 se menciona o sugiere que la población de rhGAA tenga de 40% a 60% de N-glicanos en las moléculas de rhGAA y mucho menos que estos N-glicanos sean de tipo complejo y que contienen una o más unidades galactosa y/o ácido siálico. Adicionalmente, D3 divulga que las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente

aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes reguladores y tamponadores del pH y agentes reguladores de la tonicidad y similares, por ejemplo, acetato sódico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. Por lo tanto, es completamente claro que D3 tampoco divulga un amortiguador de citrato, y mucho menos que este ofrece un efecto técnico a la composición. Así las cosas, ninguna persona medianamente versada en la materia a partir de D3 hubiese obtenido una población de moléculas de α -glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA), en donde el 40% - 60% de los N-glicanos en las moléculas de rhGAA son N-glicanos de tipo complejo que contienen una o más unidades galactosa y/o ácido siálico 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, la materia divulgada por D3 alejaría a cualquier persona medianamente versada en la materia de las moléculas rhGAA reivindicadas y evidentemente de la composición que las comprende.

Adicionalmente, en este punto me permito resaltar que la cantidad reclamada de N-glicanos de tipo complejo hubiera sido una característica inherente de cualquier molécula de rhGAA altamente fosforilada, en donde se incluyen las moléculas descritas en D3. En particular, el artículo *“Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid α -glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease”* (adjunto al presente memorial) enseña una población de rhGAA (HP-GAA) que tiene 3,5 moles de M6P por mol de rhGAA (tabla 1). Sin embargo, el análisis de glicoforma específico del sitio (que no se divulga en D3) muestra que cada uno de los siete sitios de N-glicosilación de HP-GAA contiene solo oligomanosa y oligomanosa N-glicanos fosforilados, y no contiene cualquier N-glicano de tipo complejo (tabla 2). Por lo tanto, es completamente evidente que la materia aquí reclamada no se puede obtener a partir del arte previo citado y mucho menos corresponde a un conocimiento común del campo técnico debido a que las moléculas de rhGAA altamente fosforiladas no contienen necesariamente 40% a 60% de N-glicanos de tipo complejo, como se reclama en la presente invención. Además, dicho artículo deja en claro que el rhGAA que tiene niveles más altos de M6P y un contenido más bajo de N-glicanos de tipo complejo, como en HP-GAA, es más eficaz. Así las cosas, teniendo en cuenta el arte previo de la presente invención, ninguna persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de este podría haber llegado a la presente invención con una expectativa razonable de éxito.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que la presente invención se encuentra dirigida a una formulación, por lo que, si bien D3 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 D3, 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 D3 enseña moléculas de rhGAA modificadas que tienen una mayor proporción de M6P a proteína lisosomal glicosilada, 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. Adicionalmente, ni D1 ni D3 divulgan que el 40% -60% de los N-glicanos en las moléculas de rhGAA son N-glicanos de tipo complejo y mucho menos que esos N-glicanos contienen una o más unidades galactosa y/o ácido siálico, lo cual se considera una característica estructural esencial de la formulación reclamada por la presente invención. Por las razones anteriores, es totalmente evidente que ni D1 ni D3 solos o en combinación enseñan o sugieren a la persona medianamente versada en la materia las características esenciales de la presente invención, por lo que dicha persona versada 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 claro, ya que basándonos en las enseñanzas del arte previo se sabía que el rhGAA que solo tiene N-glicanos con alto contenido de manosa (por ejemplo, rhGAA altamente fosforilado del artículo adjunto al memorial) es problemático porque los glicanos de manosa no fosforilados se unen a los receptores de manosa que conducen a una eliminación rápida y no productiva. Sin embargo, debido al patrón de N-glicano de tipo complejo reclamado por la presente invención, que evidentemente no se sugieren o enseñan en D1 o D3, el rhGAA reclamado reduce su aclaramiento no productivo in vivo por tejidos no diana, proporcionando así beneficios terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Pompe en comparación con las moléculas rhGAA descritas en el arte previo.

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 epítomos de las proteínas inmunogénicas del sistema inmune. Por lo tanto, la administración de α -glucosidasa ácida humana recombinante no induce anticuerpos contra ella.

Adicionalmente, podemos resaltar un efecto técnico relacionado con que la formulación de la presente invención comprenda un amortiguador de citrato. Particularmente, el ejemplo 1 en las páginas 101 y 103 del Capítulo Descriptivo describe que se prepararon diez formulaciones con amortiguadores con un pH de entre 4.0 y 8.0, que contenían fosfato de sodio 25 mM o citrato de sodio 25 mM, en presencia o ausencia de NaCl 50 mM, y en donde la concentración de la enzima AtB200 4-MUG fue de 1 mg/ml. Dichas formulaciones se prepararon con un amortiguador de fosfato de sodio 25 mM con NaCl 50 mM, pH 4.0 (P40), 5.0 (P50), 6.0 (P60), 7.0 (P70) u 8.0 (P80), un amortiguador fosfato de sodio 25 mM, pH 6.0 (P60 sin NaCl), y un amortiguador citrato de sodio 25 mM con NaCl 50 mM, pH 5.0 (C50), 5.5 (C55), 6.0 (C60) ó 6.5 (C65). Y para ajustar el pH del amortiguador de fosfato de sodio en 4.0, se usó HCl. Los resultados de la apariencia con agitación se proveen en la tabla 5 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, en donde se puede observar que después de agitar 5 días P60 sin NaCl, C50, C55, C60 y C65 permanecieron incoloras, transparente y sin partículas visibles, pero se observaron partículas en P40, P50, P60, P70 y P80. En función de estos resultados, puede inferirse que el amortiguador de citrato estabilizó la formulación mejor que el amortiguador de fosfato de sodio después de la agitación.

Asimismo, el ejemplo de formulación 2 del Capítulo Descriptivo muestra que se evaluó la estabilidad de tres formulaciones durante un proceso de congelación/descongelación. las páginas 130 a 143 describen que los resultados de la pureza, determinada con una SEC, fueron consistentes con los de la concentración y la actividad de la enzima, con lo que se confirmó que la velocidad de congelación/caleafacción, la cantidad de ciclos de C/D y el tipo de amortiguador afectaron la estabilidad de ATB200 durante el proceso de congelación/descongelación. En función de los resultados de la SEC, se concluyó que los amortiguadores con fosfato de sodio no protegieron ATB200 apropiadamente durante los ciclos de congelación/descongelación. Por lo tanto, ATB200 formulada en un amortiguador de citrato (C60) soportó múltiples ciclos de congelación/descongelación mejor que con los otros dos amortiguadores (P60 y CP60). Independientemente del proceso de congelación/descongelación, ATB200 se mantuvo estable en el amortiguador 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 D3. 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. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia no encuentra ninguna motivación o enseñanza para incluir las moléculas rhGAA divulgadas en D3 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 D3 ninguna persona medianamente versada en la materia podría llegar a la presente invención puesto que ni D1 ni D3 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 D3 a D1, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

iii) 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 la Examinadora 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 173 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 D3.

Es más, no es posible prever la formulación 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 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** 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 D3, 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;
- Artículo “*Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid α -glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease*”.

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