

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11372 de 16 de julio 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)

La modificación de las reivindicaciones 1 a 20 radicadas mediante escrito N° NC2018/0011349 del 21 de mayo de 2021, no es aceptable porque incluye la expresión *“un agente acidificante que no es ácido cítrico”*, que no habían sido considerados inicialmente y que además no se encuentra en la descripción, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del radicado N° NC2018/0011349 del 13 de octubre de 2020.

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



Oficio N° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

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 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

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

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

Oficio N° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

misimos, 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
Una composición farmacéutica	Una composición farmacéutica (Pág. 2 y 3, párr. [0006] – [0011] y [0013]; pág. 4, párr. [0017]).	Una composición farmacéutica (Pág. 7, Párr. [0027] - Pág. 91, Reiv. 40 a 42).
Comprende alfa glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA)	Comprende alfa glucosidasa ácida obtenida por células CHO (Pág. 49, Reiv. 20).	Comprende alfa glicosidasa ácida (Pág. 91, Reiv. 40 a 42).
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 (Pág. 3, Párr. [0013]).	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 (Pág. 3, Párr. [0010]).	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 un 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

Oficio N° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

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 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

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que “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 (...)”.

Se aclara que, si bien el solicitante realizó cambios en el capítulo reivindicatorio con el objeto de superar las objeciones de claridad y concisión. Dichos cambios no son aceptables por esta Oficina, porque se evidencia la expresión “*un agente acidificante que no es ácido cítrico*”, lo cual implica un sin número de posibilidades no evaluadas por el solicitante, que no habían sido considerados inicialmente y que además no se encuentra en la descripción, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud. Por lo tanto, se sugiere realizar cambios en el capítulo reivindicatorio que presenten sustento en la descripción.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

Oficio N° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

El solicitante afirma que el “(...) 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 (...)”.

Esta Oficina 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 Nglicanos 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, esta Oficina 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]).

El solicitante sostiene “(...) 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 (...)”.

Se aclara que si bien el solicitante tiene razón en la anterior afirmación, esta Oficina considera que las enseñanzas del documento D3 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]), además en el documento D3 se evidencia un problema técnico relacionado con 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); en donde se evalúan diferentes proporciones entre la manosa – 6 – fosfato y la alfa glicosidasa, como las descritas anteriormente. Por esta razón, no se descarta su uso en el examen actual considerando que se mantiene la afectación del capítulo reivindicatorio del radicado N° NC2018/0011349 del 13 de octubre de 2020.



Oficio N° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

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 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° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2018/0011349			1°		2°		3°	X	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 lysosomal enzyme and mannose-6-phosphate and glycane and composition and Pompe disease
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/47, C12N 9/26, A61P 3/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	Nº de solicitud de patente / Nº 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
	Van Hove et al ²	09/01/1996	-	-	A
USPTO	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
	WO2005077093	25/08/2005	-	-	A
PATBASE	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.					
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que					

Oficio N° 11372 de 16 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0011349

indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.	“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.
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	
Fecha del reporte de búsqueda: 08 de junio de 2021	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	