

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0015026** solicitud de patente de invención a favor de **AMICUS THERAPEUTICS INC.** Título: **MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY QUE TIENEN INSUFICIENCIA RENAL**

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. 13363 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 29 de agosto de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales se aclara que las modificaciones realizadas con anterioridad al Capítulo Reivindicatorio no incurren en ampliación de la materia reclamada. Por lo tanto, se superan las objeciones y además se establece de manera irrefutable la patentabilidad de la solicitud en estudio:

En primer lugar, el Examinador sostiene que las reivindicaciones 1 a 12 presentadas el 25 de julio de 2022 no son aceptables porque no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo y por lo tanto corresponden a una ampliación de la materia reclamada.

En respuesta a la anterior objeción, me permito resaltar que contrario a los argumentos del Señor Examinador, el Capítulo Reivindicatorio radicado el 25 de julio de 2022 si cuenta con sustento en el Capítulo Descriptivo con base en lo siguiente:

- La Reivindicación 1 divulga: *“Una molécula que comprende migalastat unido a una proteína α -galactosidasa A que comprende una mutación susceptible de ensayo HEK seleccionada del grupo que consiste en N34D, N34T, G35V, I133M, F145S, P146R, D165G, L167V, L180W, R196G, M208R, I219L, Q221P, N224T, I242T, Q250R, Q250H, G261S, G261C, I303F, K326N, F337S, E358Q y G375E”.*

- La molécula que se divulga en la Reivindicación 1 se encuentra descrita en el Capítulo Descriptivo cuando enseña que la molécula migalastat se une a la proteína α -Galactosidasa A, pues producto de dicha unión se genera la molécula reclamada ya que como se indica en el párrafo [00223] “(...) *Se ha demostrado en estudios farmacológicos in vitro e in vivo que el migalastat actúa como una chaperona farmacológica, que se une de manera selectiva y reversible, con gran afinidad, al sitio activo de la α -Gal A de tipo salvaje y formas mutantes específicas de α -Gal A, cuyos genotipos se conoce como mutaciones susceptibles del ensayo HEK (...)”.*
- En vista de lo anterior, y contrario a la deficiente lectura de su despacho, la descripción si hace clara referencia a la molécula reclamada al revelar que la molécula migalastat actúa como chaperona farmacológica **al unirse** al sitio selectivo de la α -Gal A de tipo salvaje y sus formas mutantes. De hecho, la misma descripción hace referencia a la gran utilidad de la molécula migalastat en el tratamiento de la enfermedad de Fabry **al unirse** a las formas mutantes de α -Gal A tal como se evidencia a continuación:

Aproximadamente el 60% son mutaciones sin sentido, lo que resulta en sustituciones de un solo aminoácido en la enzima α -Gal A. Las mutaciones de GLA sin sentido a menudo resultan en la producción de formas plegadas anormalmente e inestables de α -Gal A y la mayoría están asociadas con el fenotipo clásico. Los mecanismos normales de control de calidad celular en el retículo endoplásmico bloquean el tránsito de estas proteínas anormales a los lisosomas y las dirigen para su degradación y eliminación prematuras. Muchas formas mutantes sin sentido son dianas para migalastat, una chaperona farmacológica específica de α -Gal A.

Por otra parte, la descripción también hace referencia a diversos ensayos utilizados en la técnica para determinar si una mutación responderá a una chaperona farmacológica como es establece a continuación:

[00218] Se han proporcionado métodos de selección anteriores que evalúan la potenciación enzimática antes del inicio del tratamiento. Por ejemplo, se ha utilizado un ensayo que utiliza células HEK-293 en ensayos clínicos para predecir si una mutación determinada responderá al tratamiento con chaperonas farmacológicas (p. ej., migalastat). En este ensayo, se crean construcciones de ADNc. Las formas mutantes de α -Gal A correspondientes se expresan transitoriamente en células HEK-293. A continuación, las células se incuban con migalastat (17 nM a 1 mM) durante 4 a 5 días. Después, los niveles de α -Gal A se miden en lisados celulares utilizando un sustrato fluorogénico sintético (4-MU- α -Gal) o mediante transferencia Western. Esto

se ha hecho para mutaciones sin sentido causantes de enfermedades conocidas o pequeñas mutaciones de inserción/delección en el marco. Las mutaciones que se han identificado previamente como sensibles a una PC (p. ej., migalastat) utilizando estos métodos se enumeran en la patente de EE.UU. N° 8.592.362, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Por otra parte, la descripción también establece que la molécula migalastat actúa como una chaperona farmacológica **uniéndose** de forma selectiva y reversible a los sitios activos de la enzima α galactosidasa A, así como a sus formas mutantes como se establece a continuación. También la misma descripción aclara que la unión de migalastat a las formas mutantes de enzima α galactosidasa A, estabiliza dichas formas mutantes facilitando su paso a los lisosomas. Por lo tanto, es completamente que el complejo reclamado de migalastat **unido** a enzima α galactosidasa A con sus respectivas mutaciones si se encuentra plenamente sustentado en la descripción.

El migalastat es un iminoazúcar de bajo peso molecular y es un análogo de la galactosa terminal de GL-3. Los estudios farmacológicos in vitro e in vivo han demostrado que migalastat actúa como acompañante farmacológico, uniéndose selectiva y reversiblemente, con alta afinidad, al sitio activo de a-Gal A de tipo salvaje y formas mutantes específicas de a-Gal A, los genotipos de las cuales se denominan mutaciones susceptibles de ensayo HEK.

La unión de migalastat estabiliza estas formas mutantes de a-Gal A en el retículo endoplásmico, lo que facilita su tráfico adecuado a los lisosomas donde la disociación de migalastat permite que a-Gal A reduzca el nivel de GL-3 y otros sustratos.

Ahora bien, las mutaciones reclamadas en la reivindicación 1 están claramente descritas en la tabla 1 de la descripción por lo que no es necesario “**la obtención de una molécula que comprenda migalastat y la proteína α -galactosidasa A mutada**” como erróneamente exige su despacho. Lo que la descripción establece es que la molécula migalastat forma complejos **al unirse** al sitio selectivo de la a-Gal A de tipo salvaje y sus formas mutantes. Resaltamos nuevamente que estas **formas mutantes** están claramente descritas en la tabla 1 y es lo que un versado en la materia necesita saber sobre el sustento descriptivo de la invención ya que son estas formas mutantes a las cuales se une el migalastat para ejercer su actividad que es la de servir como un andamiaje molecular para hacer que las proteínas mutantes mal plegadas se plieguen adecuadamente y se dirijan correctamente dentro de la célula para cumplir con su función, especialmente, permitiendo que la α galactosidasa A reduzca los niveles de GL-3 y otros sustratos causantes de la enfermedad de Fabry.

Finalmente, en el párrafo [00192] el Capítulo Descriptivo también enseña cómo la unión específica entre el migalastat y la ***α -galactosidasa A*** tiene lugar:

*“(…) una interacción con los residuos de aminoácidos de la proteína que participan directamente en el contacto de la chaperona farmacológica. **Una chaperona farmacológica se une específicamente a una proteína blanco, por ejemplo, α -Gal A**, para ejercer su efecto de chaperona sobre la proteína y no sobre un grupo genérico de proteínas relacionadas o no relacionadas”,* además enseña que *“(…) Los residuos de aminoácidos de una proteína que interactúa con cualquier chaperona farmacológica dada puede estar, o no, dentro del "sitio activo" de la proteína”.*

y finalmente indica que **dicha unión** específica:

“puede evaluarse a través de ensayos de unión de rutina o estudios estructurales tales como co-cristalización y RMN”.

Por lo tanto, el complejo reivindicado de la reivindicación 1, es decir, una molécula que comprende migalastat unido a una proteína α -Gal A que comprende una mutación susceptible de ensayo HEK, si se describe específicamente en la solicitud tal como se presentó, y su presencia puede confirmarse mediante estudios estructurales tales como co-cristalización o RMN.

- Así las cosas, la molécula reclamada en la reivindicación 1 es el complejo químico formado por la mutante α -Gal A unida a migalastat, que además puede ser formado de manera ***in vitro*** mediante el uso de células HEK-293 como se indica en el párrafo [00217] y [00218] de la descripción y se puede caracterizar mediante estudios estructurales como se menciona en el párrafo [00223]. Es claro entonces que el complejo reclamado tampoco es un método de tratamiento como erróneamente asume su despacho.

De otra parte, aunque es de conocimiento que no es vinculante la concesión en otros países, me permito informar que la patente ha sido concedida en Estados Unidos tal y como se reclama en las Reivindicaciones de esta solicitud y que se puede verificar en la US 11304940 (B2), lo que demuestra que la molécula formada por la unión entre migalastat y una proteína α -Gal A, cumple con los requisitos de patentabilidad y se encuentra soportada en la descripción sin incurrir en ampliaciones a lo descrito inicialmente.

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

- a. Pliego reivindicatorio
- b. Tasa oficial

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