

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

Señores
TOXOTECH AB

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “BIOHÍBRIDO DE NEUROTOXINA BOTULÍNICA”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/054310.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de febrero de 2019.
PRIORIDAD: SE 1850213-8 26 de febrero 2018.

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de polipéptidos de neurotoxinas botulínicas (BoNT) con una duración y potencia mejoradas, y con menos riesgo de extensión a partir del sitio de inyección.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una molécula (BoNT/TAB) que comprende un dominio H_C específicamente diseñado (H_C/TAB) que es capaz de reconocer un receptor de vesícula sináptica 2 asociada (SV2C), un receptor de sinaptotagmina (Syt) y un receptor de gangliósido (Gang).

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de septiembre de 2020 bajo el radicado N° NC2020/0011206.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 32 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método para tratar una afección asociada con la actividad neuronal no deseada, el cual comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del H_C/TAB de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, o la composición farmacéutica de la reivindicación 30.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia las reivindicaciones 23 a 26 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, para “su uso” en un método terapéutico o cosmético.

Asimismo, la reivindicación 27 no se considera patentable porque, reclama un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 16, para “su uso” en pruebas farmacológicas, para la investigación del papel de dicha molécula en un proceso sináptico.

Finalmente, las reivindicaciones 28 y 29 tampoco se consideran patentables, dado que, reclaman un H_C/TAB de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, o un BoNT/TAB de acuerdo con las reivindicaciones 17 a 20, para “su uso” como vehículos transportadores de una proteína, secuencia de aminoácidos del polipéptido o sonda fluorescente.

5. De la solicitud de patente

5.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que,

- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque, reclama un dominio de cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (H_C/TAB), el cual no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, mediante su secuencia de aminoácidos, y en su lugar, se define mediante los elementos estructurales que la componen; por lo que, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de la proteína explorada en la solicitud. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales, tanto funcionales como estructurales, en este caso incluir las SEQ ID NO de cada componente del dominio. Se sugiere al solicitante restringir a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, definiendo el H_C/TAB mediante su secuencia de aminoácidos, con su respectivo SEQ ID NO, esto de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 7 no es clara porque, incluye la fórmula estructural “A₁B₁A₂B₂A₃” indicando únicamente que “A” corresponde a una secuencia de BoNT/A y “B” a una secuencia de BoNT/B; no obstante, no menciona a qué tipo de unidad estructural corresponde los subíndices 1, 2 y 3. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 8 no es clara y no presenta sustento en la descripción, dado que, reclama una H_C/TAB donde las secuencias obtenidas a partir de BoNT/A y BoNT/B que comprenden “mutaciones y/o delecciones”, sin embargo, la solicitud no ha

Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

explorado cualquier tipo de sustitución o delección de aminoácidos en cualquier posición de cualquier secuencia de referencia. Se sugiere al solicitante, indicar la posición y tipo de modificación realizada en la secuencia de la proteína reclamada, esto conforme a lo divulgado en el capítulo descriptivo.

- Las reivindicaciones 15 y 20 no son claras y no presentan sustento en la descripción, ya que, reclama un H_C/TAB y un polipéptido BoNT/TAB que tienen una secuencia de aminoácidos que es “al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% idéntica” a la secuencia de la SEQ ID NO: 1 y a la SEQ ID NO: 3, 5, 6, 8, 10 o 12; sin embargo, dicho porcentaje de identidad abarca un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Asimismo, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere eliminar la referencia a porcentajes de identidad y especificar las variantes estructurales contempladas en dichos porcentajes por su SEQ ID NO., teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 16 no es clara porque, presenta errores de redacción, ya que, la frase “acoplado a una cualquiera o más de una proteína” es incoherente. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones pertinentes.
- La reivindicación 22 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un vector que comprende un ácido nucleico que codifica H_C/TAB o el polipéptido BoNT/TAB que es “al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% idéntica” a la secuencia de cualquiera de la SEQ ID NO: 4, 7, 9, 11 o 13; no obstante, dicho porcentaje de identidad abarca un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Asimismo, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere eliminar la referencia a porcentajes de identidad y especificar las variantes estructurales contempladas en dichos porcentajes por su SEQ ID NO., teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 31 no es clara porque, reclama un “estuche de partes” que comprende una composición farmacéutica o cosmética que comprende el H_C/TAB o el polipéptido BoNT/TAB, sin mencionar los componentes adicionales de dicho estuche, y además, emplea la expresión “e instrucciones de administración terapéutica”, por lo que, las instrucciones de administración del estuche descrito no es una característica técnica de este. Se le recuerda al solicitante que un kit de partes está conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales que forman una unidad funcional dirigida a un único propósito o efecto técnico. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que los métodos de tratamiento se encuentran exceptuados de la patentabilidad conforme a lo establecido en el artículo 20 literal (d) de la Decisión 486. Por lo que, se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a instrucciones para la administración, sustituir el término “estuche” por “kit” y limitar el objeto reclamado a las características técnicas de este.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda

Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido, la descripción no presenta evidencia para cualquier dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (H_C /TAB) que comprenda cualquier mutación y/o delección de aminoácidos en cualquier posición de su estructura aminoácida, y que tenga “al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % idéntica” a la secuencia de la SEQ ID NO: 1. Adicionalmente, el capítulo descriptivo no presenta evidencia para un polipéptido BoNT/TAB que tiene una secuencia de aminoácidos que es “al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % idéntica” a la secuencia de cualquier de las SEQ ID NO: 3, 5, 6, 8, 10 o 12; así como tampoco, para un vector de expresión que codifica a H_C /TAB o BoNT/TAB, que comprende una secuencia de ácido nucleico que es “al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % idéntica” a la secuencia de cualquiera de la SEQ ID NO: 4, 7, 9, 11 o 13.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia mediante pruebas técnicas para:

(i) un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (H_C /TAB) que comprende un sitio de unión al receptor de sinaptotagmina (Syt), un sitio de unión al receptor de vesícula sináptica 2 asociada (SV2) y, un sitio de unión al receptor de gangliósido (Gang); donde la H_C /TAB comprende la SEQ ID NO: 1 (Pág. 11, Líneas 10 a 30; Pág. 12, Líneas 1 a 13);

(ii) un dominio H_C /TAB que comprende la SEQ ID NO. 1, en la cual se han introducido mutaciones y delecciones para crear interfaces intramoleculares estables. En particular, incluye sustituciones en las posiciones 306, 360 y 362, y delecciones, en comparación con la secuencia original, entre las posiciones 265/266 y 360/361 (Pág. 12, Líneas 14 a 17);

(iii) un polipéptido de la toxina botulínica recombinante (BoNT/TAB) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 5, 6, 8, 10 o 12 (Pág. 13, Líneas 31 y 32; Pág. 14, Líneas 1 y 2);

(iv) un vector de expresión que codifica a H_C /TAB o BoNT/TAB que comprende una secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEQ ID NO: 4 (Constructo de longitud completa TriRecABTox inactivo, optimizada con codones para la expresión en *E. coli*); SEQ ID NO: 7 (H_C /TAB2.1, optimizado con codones para la expresión en *E. coli*); SEQ ID NO: 9 (H_C /TAB2.1.1, optimizado con codones para la expresión en *E. coli*); SEQ ID NO: 11 (H_C /TAB2.1.3, optimizado con codones para la expresión en *E. coli*) o; SEQ ID NO: 13 (BoNT/TAB2.1.3, secuencia incluida en el vector pEt29(a) para la expresión en *E. coli*) (Listado de secuencias).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de febrero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguiente documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Rummel, A., et al. <i>The FEBS Journal</i>	“Exchange of the HCCdomain mediating double receptorrecognition improves the pharmacodynamic properties ofbotulinum neurotoxin”	27 de mayo de 2011
D2	WO2017191315	“Chimeric neurotoxins”	11 de noviembre de 2017

D1¹ divulga Neurotoxinas híbridas activas de longitud completa basadas en BoNT/A y BoNT/B, que poseen el dominio H_{CC} o el fragmento H_C completo de BoNT/A, BoNT/B (H_CB), BoNT/C (H_CC) o BoNT/E (Pág. 4508, Col. Izq., Líneas 6 a 14).

D2² divulga neurotoxina quimérica que comprende un dominio LH_N de una primera neurotoxina unida covalentemente a un dominio H_C de una segunda neurotoxina, donde la primera y la segunda neurotoxina son diferentes, donde el residuo de aminoácido C-terminal del dominio LH_N corresponde al primer residuo de aminoácido de la hélice 310 que separa los dominios LH_N y H_C en la primera neurotoxina, y donde el residuo de aminoácido N-terminal del dominio H_C corresponde al segundo residuo de aminoácido de la hélice 310 que separa los dominios LH_N y H_C en la segunda neurotoxina (Pág. 5, Líneas 8 a 14).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0011206 del 10 de septiembre de 2020) se refiere a: “*Un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (H_C/TAB) que tiene un extremo N-terminal (H_{CN}) y un extremo C-terminal (H_{CC}), en donde el H_C/TAB comprende: a) un sitio de unión al receptor de sinaptotagmina (Syt) y b) un sitio de unión al receptor de vesícula sináptica 2 asociada (SV2) y c) un sitio de unión al receptor de gangliósido (Gang), y en donde dicho H_C/TAB está adaptado para unirse sinérgicamente a un receptor de sinaptotagmina (Syt), un receptor de vesícula sináptica 2 asociada (SV2) y un receptor de gangliósido (Gang)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (H _C /TAB) que tiene un extremo N-terminal (H _{CN}) y un extremo C-terminal (H _{CC}), en donde el H _C /TAB comprende:	Neurotoxinas híbridas activas de longitud completa basadas en BoNT/A y BoNT/B, que poseen el dominio H _{CC} o el fragmento H _C completo de BoNT/A, BoNT/B (H _C B), BoNT/C (H _C C) o BoNT/E (Pág. 4508, Col. Izq., Líneas 6 a 14, Fig. 4).	Una neurotoxina quimérica que comprende un dominio LH _N de una primera neurotoxina unida covalentemente a un dominio H _C de una segunda neurotoxina, donde el dominio H _C de una neurotoxina BoNT/B comprende al menos una sustitución,
a) un sitio de unión al receptor de sinaptotagmina (Syt) y		

¹Rummel, A., et al. (2011). Exchange of the HCC domain mediating double receptor recognition improves the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin. The FEBS Journal. Vol. 278, No. 23, Pag. 4506-4515. Recuperado desde: <http://dx.doi.org/10.1111/J.1742-4658.2011.08196.X>
²<https://patents.google.com/patent/WO2017191315A1/en?q=wo2017%2f191315>

Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

b) un sitio de unión al receptor de vesícula sináptica 2 asociada (SV2) y		adición o eliminación de residuos de aminoácidos en el subdominio H _{CC} asociada al receptor SytII (Pág. 39 y 40, Reivs. 1 y 7)
c) un sitio de unión al receptor de gangliósido (Gang).		

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga neurotoxinas híbridas activas de longitud completa basadas en BoNT/A y BoNT/B, que poseen el dominio H_{CC} o el fragmento H_C completo de BoNT/A, BoNT/B (H_CB), BoNT/C (H_CC) o BoNT/E, dado que el dominio H_{CC} determina la afinidad de unión del dominio H_C por las membranas neuronales debido a que poseen doble sitio de unión al receptor (Pág. 4508, Col. Izq., Líneas 1 a 14).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el domino H_C de BoNT híbrida divulgado en D1, consiste en que el dominio H_C/TAB de la solicitud comprende tres sitios de unión sinérgicos a los receptores Syt, SV2 y Gang.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que, la solicitud no presenta evidencia mediante pruebas técnicas para cualquier alternativa estructural de un dominio H_C/TAB que comprenda tres sitios de unión a los receptores Syt, SV2 y Gang, y que dicha H_C/TAB se una de manera sinérgica a ellos. Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción que están asociadas a un dominio H_C/TAB que consiste en la SEQ ID NO 1, con todas las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el domino H_C conocido en D1 con el fin de obtener un dominio H_C alternativo?

Sin embargo, D2 ya divulga una neurotoxina quimérica que comprende un dominio LH_N de una primera neurotoxina unida covalentemente a un dominio H_C de una segunda neurotoxina, donde la primera y la segunda neurotoxina son diferentes, donde el residuo de aminoácido C-terminal del dominio LH_N corresponde al primer residuo de aminoácido de la hélice 3₁₀ que separa los dominios LH_N y H_C en la primera neurotoxina, y donde el residuo de aminoácido N-terminal del dominio H_C corresponde al segundo residuo de aminoácido de la hélice 3₁₀ que separa los dominios LH_N y H_C en la segunda neurotoxina (Pág. 5, Líneas 8 a 14). Adicionalmente, el dominio H_C de una neurotoxina BoNT/B comprende al menos una sustitución, adición o eliminación de residuos de aminoácidos en el subdominio H_{CC} que tiene el efecto de aumentar la afinidad de unión de BoNT/B al receptor SytII humano en comparación con la secuencia natural de BoNT/B (Pág. 40, Reiv. 7).

En particular, D2 divulga las neurotoxinas quimérica que comprenden las SEQ ID NO: 9 a 13, las cuales comprenden entre 66.59% - 67.83% con la H_C/TAB como se evidencia en el alineamiento No. 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20200011206_1 -----KNIINTSILNLRYESNH 17
W02017191315_11 VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTEYIKN-----ILNNIILNLRYKDNN 887
W02017191315_12 VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTEYIKN-----ILNNIILNLRYKDNN 887
W02017191315_13 VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTEYIKN-----ILNNIILNLRYKDNN 887
W02017191315_9  VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTEYIK-----SEILNNIILNLRYKDNN 888
W02017191315_10 VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTEYIKNIIELGGGGSEILNNIILNLRYKDNN 900
*.*.*****.*.*.
```



Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las modificaciones del dominio H_C de BoNT/B modificado de D2 en el dominio H_C de las neurotoxinas híbridas de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga metodologías para obtener dominios H_C híbridos, con el fin de mejorar la baja afinidad de unión de H_CA, debido a que el dominio H_{CC} que lleva un solo sitio de unión a gangliósido y un sitio de unión a SV2, por lo que deben ser reemplazados por dominios H_{CC} derivados de serotipos cuyos fragmentos H_C muestran mayor afinidad por los sinaptosomas que la de BoNT/A. Dicha modificación del dominio H_C comprende la fusión del dominio H_{CN}A con dominios H_{CC}B, H_{CC}C o H_{CC}E, los híbridos obtenidos son traducidos *in vitro* como proteínas radiomarcadas con 35S y analizadas su afinidad de unión a sinaptosomas (Pág. 4509, Col. Der., Párr. [2]). Asimismo, D1 proporciona plásmidos que codifican los fragmentos H_C y la proteína híbrida BoNT de longitud completa, y la inserción de mutaciones específicas (Pág. 4512, Col. Der., Párr. [3]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22, 30 y 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al dominio H_C/TAB de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Rummel, A., <i>et al.</i> The FEBS Journal	1 a 22, 30 y 31	Nivel inventivo
D2	WO2017191315	1 a 22, 30 y 31	Nivel inventivo

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.



Página 8 de 11



Oficio N° **540** de **16 de enero de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad						
NC2020/0011206		1°	X	2°		3°		Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)						
PCT/EP2019/054310		21 de febrero de 2019						
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
26 de febrero de 2018				X				
Solicitante								
TOXOTECH AB								
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:								
Art. 14	23 a 29	Art. 15	-	Art. 20	32	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 22, 30 y 31
Palabras clave utilizadas	botulinum neurotoxin (BoNT), Heavy Chain Binding domain, N-terminal translocation domain (H _N) and the C-terminal binding domain (H _C), synaptotagmin (Syt) receptor, synaptic associated vesicle 2 (SV2) receptor, ganglioside (Gang) receptor, serotypes BoNT/A-G, SEQ ID NO: 1-14.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/33, A61K 38/00

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⁾
ISA EPO	WO2017191315	09/11/2017	1 a 22, 30 y 31	Pág. 39 y 40, Reivs. 1 y 7 Pág. 5, Líneas 8 a 14	Y
	Rummel, A., <i>et al.</i>	27/05/2011	1 a 22, 30 y 31	Pág. 4508, Col. Izq., Líneas 1 a 5 y 6 a 14; Pág. 4509, Col. Der., Párr. [2]; Pág. 4512, Col. Der., Párr. [3].	Y
	Wang, J., <i>et al.</i>	26/04/2012	-	-	A
EPO	Weisemann, J., <i>et al.</i>	17/05/2016	-	-	A
	Lacy, D. B., & Stevens, R. C.	03/09/1999	-	-	A
	Montal, M.	16/03/2010	-	-	A
	Masuyer, G., <i>et al.</i>	30/08/2013	-	-	A
	Chai, Q., <i>et al.</i>	13/12/2006	-	-	A
The Lens	WO2016198163	14/12/2016	SEQ ID NO:1, 6, 8, 10 y 12.	SEQ ID NO:1, 6, 8, 10 y 12, tienen 72,5%, 72%, 71,7%, 73,5% y 90,5% de identidad con la SEQ ID NO: 14 y 15, respectivamente.	A
	WO2014086494	11/06/2014	SEQ ID NO:1	72,5% de identidad con la SEQ ID NO: 34	A
	WO2016110662	13/07/2016	SEQ ID NO:1	72,5% de identidad con la SEQ ID NO: 3	A
	WO2017055274	06/04/2017	SEQ ID NO:1	72,5% de identidad con la SEQ ID NO: 8	A
	WO2006017749	15/02/2006	SEQ ID NO: 3 y 5	90,3% de identidad con la SEQ ID NO: 113	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Rummel, A., <i>et al.</i> (2011). Exchange of the HCC domain mediating double receptor recognition improves the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin. <i>The FEBS Journal</i> . Vol. 278, No. 23, Pag. 4506-4515. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1111/J.1742-4658.2011.08196.X			
		Weisemann, J., <i>et al.</i> (2016). Botulinum Neurotoxin Serotype A Recognizes Its Protein Receptor SV2 by a Different Mechanism than Botulinum Neurotoxin B Synaptotagmin. <i>Toxins</i> . Vol. 8, No. 5, Pag. 154 (1-20). Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.3390/toxins8050154			
		Lacy, D. B., & Stevens, R. C. (1999). Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins. <i>Journal of Molecular Biology – JMB</i> . Vol. 291, No. 5, Pag. 1091-1104.			



Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

	Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1999.2945 Wang, J., et al. (2012). Longer-acting and highly potent chimaeric inhibitors of excessive exocytosis created with domains from botulinum neurotoxin A and B. <i>Biochemical Journal</i>. Vol. 444, No. 1, Pag. 59-67. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1042/BJ20120100 Montal, M. (2010). Botulinum Neurotoxin: A Marvel of Protein Design. <i>Annual Reviews of Biochemistry</i>. Vol. 79, Pag. 591-617. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.051908.125345 Masuyer, G., et al. (2013). Engineered Botulinum Neurotoxins as New Therapeutics. <i>Annual Review of Pharmacology and Toxicology</i>. Vol. 54 , Pag. 27-51. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135935 Chai, Q., et al. (2006). Structural basis of cell surface receptor recognition by botulinum neurotoxin B. <i>Nature</i>. Vol. 444, Pag. 1096-1100. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1038/nature05411
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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 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.	“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (08/12/2022)	

