

DOCTORA:

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

DIRECTORA NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2020/0011206.
SOLICITUD PATENTE: BIOHÍBRIDO DE NEUROTOXINA
SOLICITANTE: BOTULÍNICA.
TOXOTECH AB.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 540** NOTIFICADO EL 16
DE ENERO DE 2023.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la
sociedad **TOXOTECH AB.**, por el presente escrito y estando dentro del término
legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo
siguiente:

En respuesta al oficio No. 540, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio.

1. Excepción de Patentabilidad.

Manifiesta el examinador 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 HC/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.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 32 del nuevo capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

2. Reivindicaciones relativas al uso.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 23 a 26 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un HC/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.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 23 a 26 del nuevo capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que 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.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 27 del nuevo capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 28 y 29 tampoco se consideran patentables, dado que, reclaman un HC/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.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 28 a 29 del nuevo capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

3. Reivindicaciones

- El examinador manifiesta que la reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque, reclama un dominio de cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (HC/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.

El solicitante quisiera manifestar que no está totalmente de acuerdo con la objeción del examinador, sin perjuicio de esto el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para incluir la SEQ ID NO de Hc/TAB, para definir de

forma más precisa las características técnicas de la materia reivindicada. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada.

- El examinador manifiesta que 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.

El solicitante quisiera iniciar aclarando que los números 1, 2 y 3 se usan simplemente para indicar, por ejemplo, que las tres partes de la secuencia de BoNT/A son diferentes entre sí y no corresponden a la misma secuencia. Por ejemplo, en la Figura 2, la alineación muestra las partes de la secuencia de Hc/TAB derivadas de Hc/A resaltadas en negro y las partes de la secuencia de Hc/TAB derivadas de Hc/B resaltadas en gris claro. Como se muestra en dicha figura, cada secuencia derivada de BoNT/A o BoNT/B no corresponde la misma secuencia; por lo tanto, en busca de que la protección sea clara, se asignaron identificadores numéricos a cada porción de Hc/TAB para distinguir entre las secuencias de origen. De acuerdo con lo anterior para el solicitante es claro que la reivindicación 7 cumple con el criterio de claridad.

- El examinador manifiesta que la reivindicación 8 no es clara y no presenta sustento en la descripción, dado que, reclama una HC/TAB donde las secuencias obtenidas a partir de BoNT/A y BoNT/B que comprenden "mutaciones y/o deleciones", sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier tipo de sustitución o delección de aminoácidos en cualquier posición de cualquier secuencia de referencia.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el análisis del examinador. El solicitante quisiera llamar la atención sobre la Figura 2, la cual muestra una alineación entre Hc/TAB de la reivindicación 1, Hc/A y

Hc/B. Como se indica en la descripción de la Figura 2, la alineación muestra las partes de la secuencia de Hc/TAB derivada de Hc/A resaltadas en negro y las partes de la secuencia de Hc/TAB derivada de Hc/B resaltadas en gris claro. Las posiciones en las que se producen mutaciones, como deleciones, se muestran en gris más oscuro y se representan con un guión (-).

De acuerdo con lo anterior para el solicitante es claro entonces que la reivindicación 8 cumple con el criterio de claridad.

- El examinador manifiesta que las reivindicaciones 15 y 20 no son claras y no presentan sustento en la descripción, ya que, reclama un HC/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.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción planteada. Sin perjuicio de lo anterior, la reivindicación 15 ha sido eliminada y la reivindicación 20 ha sido modificada para especificar que el Hc/TAB comprende una secuencia de aminoácidos que es **al menos 90 %, o 95 % idéntica a la secuencia de cualquier de la SEQ. ID. No.3, la SEQ. ID. No. 5, la SEQ. ID. No. 6, la SEQ. ID. No. 8, la SEQ. ID. No. 10 o la SEQ. ID. No. 12.**

El solicitante ha demostrado a través de los ejemplos en la descripción que el Hc/TAB de las reivindicaciones puede comprender una secuencia que tiene pequeñas modificaciones de secuencia (pero aún tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia) y todavía se une simultáneamente a un receptor de sinaptotagmina (Syt), un receptor de vesícula 2 asociado

sináptica (SV2) y un receptor de gangliósido (Gang). El capítulo descriptivo incluye diversos ejemplos de dominios de unión a cadena pesada (Hc/TAB) de neurotoxina botulínica que pueden unirse simultáneamente a un receptor de sinaptotagmina (Syt), un receptor de vesícula 2 asociado sináptica (SV2) y un receptor de gangliósido (Gang) y que son al menos 90% idénticas a las secuencias de aminoácidos que se reivindican. Esto se puede apreciar con mayor claridad, por ejemplo, en la página 30, líneas 6-12 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020, donde se establece que:

[HC/TAB2.1] La nueva estructura presentó todos los elementos ya visibles en HC/TAB-3R y proporcionó evidencia experimental de que HC/TAB2.1 puede unirse a los tres receptores simultáneamente, según HC/TAB. El análisis del factor B mostró una estabilidad mejorada para el lazo '360' (D357 a Y362; figura 14). En general, el comportamiento de HC/TAB2.1 fue similar al de HC/TAB, con ambos constructos lo que mostró perfiles comparables en términos de rendimiento y pureza.

De acuerdo con lo anterior para el solicitante es claro que la antigua reivindicación 20 modificada es clara y presenta sustento en el capítulo reivindicatorio.

- El examinador manifiesta que 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.

El solicitante ha corregido la redacción de la antigua reivindicación 16. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

- El examinador manifiesta que la reivindicación 22 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un vector que comprende un

ácido nucleico que codifica HC/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.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción planteada. Sin perjuicio de lo anterior, el solicitante ha modificado la reivindicación 22 para especificar que el Hc/TAB comprende una secuencia de aminoácidos que es **90 % o 95 % idéntica a la secuencia de cualquiera de la SEQ. ID. No. 4, la SEQ. ID. No. 7, la SEQ. ID. No. 9, la SEQ. ID. No. 11 o la SEQ. ID. No. 13.**

El solicitante ha demostrado a través de los ejemplos en la descripción que el Hc/TAB de las reivindicaciones puede comprender una secuencia que tiene pequeñas modificaciones de secuencia (pero aún tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia) y todavía se une simultáneamente a un receptor de sinaptotagmina (Syt), un receptor de vesícula 2 asociado sináptica (SV2) y un receptor de gangliósido (Gang). El capítulo descriptivo incluye diversos ejemplos de dominios de unión a cadena pesada (Hc/TAB) de neurotoxina botulínica que pueden unirse simultáneamente a un receptor de sinaptotagmina (Syt), un receptor de vesícula 2 asociado sináptica (SV2) y un receptor de gangliósido (Gang) y que son al menos 90% idénticas a las secuencias de aminoácidos que se reivindican. Esto se puede apreciar con mayor claridad, por ejemplo, en la página 30, líneas 6-12 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020, donde se establece que:

[HC/TAB2.1] *La nueva estructura presentó todos los elementos ya visibles en HC/TAB-3R y proporcionó evidencia experimental de que HC/TAB2.1 puede unirse a los tres receptores simultáneamente, según HC/TAB. El análisis del factor B mostró una*

estabilidad mejorada para el lazo '360' (D357 a Y362; figura 14). En general, el comportamiento de HC/TAB2.1 fue similar al de HC/TAB, con ambos constructos lo que mostró perfiles comparables en términos de rendimiento y pureza.

De acuerdo con lo anterior para el solicitante es claro que la antigua reivindicación 22 modificada es clara y presenta sustento en el capítulo reivindicatorio.

- El examinador manifiesta que La reivindicación 31 no es clara porque, reclama un “estuche de partes” que comprende una composición farmacéutica o cosmética que comprende el HC/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.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción realizada por el examinador. Para el solicitante la nueva reivindicación 31 define un “kit de partes” que está compuesta esencialmente de dos partes: la composición de la antigua reivindicación 30 y las instrucciones para la administración de la composición de la reivindicación 30. El soporte para esta materia técnica se encuentra en, la página 18, líneas 3-17 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020. Para el solicitante es claro que la reivindicación no se refiere a métodos para tratar humanos y/o animales; más bien, la antigua reivindicación 31 se refiere a la composición de la antigua reivindicación 30 y cualquier dirección o instrucción adjunta para la aplicación adecuada de la composición de la antigua reivindicación 30, y no al acto de administración terapéutica. De

acuerdo con lo anterior el solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada.

4. Descripción.

Manifiesta el examinador que la descripción no presenta evidencia para cualquier dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (HC/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 HC/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.

Afirma el examinador que la descripción presenta soporte de la siguiente materia técnica.

- i. un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (HC/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 HC/TAB comprende la SEQ ID NO: 1 (Pág. 11, Líneas 10 a 30; Pág. 12, Líneas 1 a 13);
- ii. un dominio HC/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 deleciones, 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 HC/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 (HC/TAB2.1, optimizado con codones para la expresión en E. coli); SEQ ID NO: 9 (HC/TAB2.1.1, optimizado con codones para la expresión en E. coli); SEQ ID NO: 11 (HC/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).

Como se indicó anteriormente, el solicitante ha demostrado a través de los ejemplos en la descripción que el HcTAB de las reivindicaciones puede comprender una secuencia que tiene pequeñas modificaciones de secuencia (pero aún tiene al menos un 90% de identidad con la secuencia) y aún se unen simultáneamente a un receptor de sinaptotagmina (Syt), un receptor de vesícula asociada sináptica 2 (SV2) y un receptor de gangliósido (Gang). De acuerdo con lo anterior es claro para el solicitante que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene pleno sustento en el capítulo descriptivo.

5. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Rummel, A., et al. The FEBS Journal	"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.

6. Examen de patentabilidad

Nivel inventivo:

El examinador inicia el examen de nivel inventivo comparando la materia técnica revelada en la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0011206) con la materia técnica revelada en D1 y D2. Manifiesta el examinador que D1 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

El examinador manifiesta que, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el domino HC de BoNT híbrida divulgada en D1, consiste en que en la presente invención el dominio HC/TAB comprende tres sitios de unión sinérgicos a los receptores Syt, SV2 y Gang.

Manifiesta el examinador que *"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 HC/TAB que comprenda tres sitios de unión a los receptores Syt, SV2 y Gang, y que dicha HC/TAB se una de manera sinérgica a ellos"* (tomado del oficio No. 540).

El examinador plantea entonces que, el problema técnico se reduce al siguiente “¿Cómo modificar el domino HC conocido en D1 con el fin de obtener un dominio HC alternativo?” (Tomado del oficio N.º 540).

Manifiesta el examinador que, 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. Adicionalmente cita el examinador la Pág. 40, Reiv. 7.

Continúa el examinador manifestando que D2 divulga las neurotoxinas quiméricas que comprenden las SEQ ID NO: 9 a 13, las cuales comprenden entre 66.59% - 67.83% con la HC/TAB y cita el alineamiento No. 1

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

Continúa el examinador citando la Pág. 4509, Col. Der., Párr. [2] y Pág. 4512, Col. Der., Párr. [3] de D1.

Manifiesta el examinador que 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 HC/TAB de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con las objeciones realizadas por el examinador referentes al nivel inventivo de la presente invención y entrega los siguientes argumentos en defensa del nivel inventivo.

El solicitante quisiera llamara la atención del examinador a la pagina 22 líneas 12 a 24 del capítulo descriptivo tal y como se presento el 10 de septiembre de 2020 a continuación para mejor referencia (subrayado y negrita fuera del texto original, incluido para dar énfasis).

Después de la identificación de los componentes de los dos serotipos que son esenciales para la unión a los tres receptores diferentes, se realizó un análisis estructural adicional para integrarlos en una única molécula. En este sentido, las secuencias primarias de BoNT/A (Uniprot P10845) y BoNT/B (Uniprot P10844) se alinearon con ClustalO (Sievers y otros, 2011), y las estructuras tridimensionales de su dominio de unión fueron superpuestas (figura 1). **Los dos serotipos comparten una identidad de secuencia general del 40 %, sin embargo, la similitud cae a 34 % para el subdominio C-terminal de HC, la principal región responsable del reconocimiento del receptor.** El pliegue central del dominio de unión se conserva en todas las neurotoxinas clostridiales (...) pero con una variación notable en la longitud de los lazos de conexión. **Por lo tanto, era importante tener en cuenta también las estructuras secundarias (figura 1), para mantener intacta la arquitectura principal del dominio. En consecuencia, el molde para la molécula de nuevo diseño apareció consecuentemente como múltiples alternancias entre los elementos BoNT/A y /B, al crear nuevas interfaces intramoleculares no naturales que pueden no ser compatibles.**

Adicionalmente el solicitante quisiera llamara la atención del examinador a los resultados que se muestran en la página 23 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020 y que se encuentra en la sección titulada "Estructura cristalina del dominio de unión TriRecABTox en complejo con sus tres

receptores” (línea 20 página 23 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020) tal y como se indica, el solicitante estableció ensayos de cocrystalización.

(...) que incluían HC/TAB con el dominio luminal SV2C humano [residuos 475-565], el péptido Syt1 humano [residuos 34-53] y el carbohidrato GD1a. Se obtuvieron cristales que difractaban a alta resolución (1.5 Å) (figura 12) y se pudo recopilar un conjunto de datos completo (tabla 1). La estructura se resolvió por reemplazo molecular mediante el uso de un modelo de entrada con todos los componentes potenciales. *La solución confirmó que la estructura cristalina contenía los cuatro elementos: HC/TAB unido a sus tres receptores simultáneamente (denominado HC/TAB-3R) (figura 4). Este resultado proporciona la primera evidencia experimental de que TriRecABTox puede lograr su propósito in vitro, y también permitió un análisis completo del mecanismo de unión al receptor en detalles atómicos.* Mediante el uso de la información estructural recientemente determinada, podríamos comparar directamente la interacción entre HC/TAB, HC/A, HC/B, y sus respectivos receptores. (página 23 líneas 23 a 32 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020, cursiva fuera del texto original incluido para dar énfasis)

El solicitante ha demostrado en los ejemplos que se presentan a lo largo del capítulo descriptivo que la invención reivindicada **no fue** el producto de la mera combinación de sitios receptores conocidos en la técnica. Además, D1 y D2 **no** motivarían a la persona versada en la materia a combinar sus enseñanzas y llegar a la materia técnica de la presente invención tal y como se reivindica. De hecho, como se indicó anteriormente, los modelos iniciales que combinaban los tres sitios de unión crearon **interfaces intramoleculares que pueden no ser compatibles**. Sin embargo, como se evidenció anteriormente, los inventores proporcionaron la primera evidencia de que una molécula con los tres sitios de unión podría lograr su propósito in vitro. Por lo tanto, el Solicitante ha demostrado

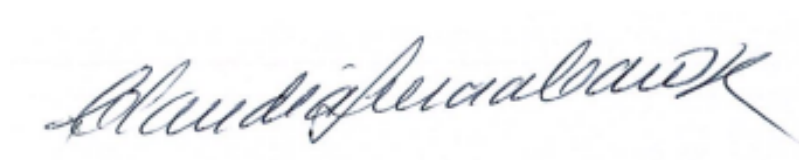
que la invención tal y como se reivindica cumple con el requisito de nivel inventivo.

Así, se solicita al examinador que, con base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas al nivel inventivo de la presente invención.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.caro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. 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),

donde el H_C/TAB tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 90 %, o 95 % idéntica a la secuencia de la SEQ. ID. No. 1;

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).

2. El H_C/TAB de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Gang se originan a partir de cualquier serotipo de BoNT de unión al receptor de Gang y sus subtipos.

3. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Syt se originan a partir de cualquier serotipo de BoNT de unión al receptor de Syt y sus subtipos.

4. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de SV2 se originan a partir de cualquier serotipo de BoNT de unión al receptor de SV2 y sus subtipos.

5. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la secuencia H_{CN} se origina a partir de cualquier serotipo de BoNT de unión al receptor de SV2 y sus subtipos.

6. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el dominio H_{CC} está compuesto indistintamente de secuencias a partir del serotipo de BoNT A (BoNT/A) y del serotipo de BoNT B (BoNT/B).

7. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho extremo H_{CC} está compuesto de acuerdo con una secuencia A₁B₁A₂B₂A₃, en donde A indica una secuencia a partir de BoNT/A y B indica una secuencia a partir de BoNT/B.
- 5 8. El H_C/TAB de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las secuencias de B₁, A₂ y B₂ comprenden mutaciones y/o deleciones para crear interfaces intramoleculares estables para todo el H_C/TAB.
9. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde las secuencias
10 que forman el sitio de unión al receptor de Gang se originan a partir de BoNT/B.
10. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Gang están ubicadas en B₂.
- 15 11. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Syt se originan a partir de BoNT B, DC o G.
12. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8 o 10, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Syt están ubicadas en B₁ y B₂.
20
13. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la secuencia H_{CN} se origina a partir de BoNT/A.
14. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8, 10 o 12, en donde las
25 secuencias que forman el sitio de unión al receptor de SV2 están ubicadas en H_{CN} y en A₁ y A₃ en el H_{CC}.
15. Un polipéptido que comprende el H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, acoplado a una o más de una proteína, polipéptido, secuencia de aminoácidos o sonda
30 fluorescente, directamente o a través de un enlazador.

16. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho polipéptido es un polipéptido de BoNT (BoNT/TAB), caracterizado porque dicho BoNT/TAB además del H_C/TAB comprende un dominio de translocación de cadena pesada (H_N), una cadena ligera (LC) y un sitio de proteasa colocado entre LC y H_N en la secuencia polipeptídica, en donde el H_N y la LC, respectivamente e independientemente entre sí, se originan a partir de cualquiera de los serotipos de BoNT A, B, C, D, DC, E, En, F, G o X y sus subtipos.
17. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además cualquier otra proteína, polipéptido, secuencia de aminoácidos o sonda fluorescente, enlazada a la misma, directamente o a través de un enlazador.
18. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en donde el sitio de proteasa es un sitio de exoproteasa.
19. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-18, que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 %, o 95 % idéntica a la secuencia de cualquier de la SEQ. ID. No.3, la SEQ. ID. No. 5, la SEQ. ID. No. 6, la SEQ. ID. No. 8, la SEQ. ID. No. 10 o la SEQ. ID. No. 12.
20. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-19.
21. Un vector de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende una secuencia de ácido nucleico que es al menos 90 % o 95 % idéntica a la secuencia de cualquiera de la SEQ. ID. No. 4, la SEQ. ID. No. 7, la SEQ. ID. No. 9, la SEQ. ID. No. 11 o la SEQ. ID. No. 13.
22. Una composición farmacéutica o cosmética que comprende el H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-19.

23. Un kit de partes que comprende la composición de la reivindicación 22 y las instrucciones para la administración terapéutica de la composición.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2023/0004642
Recibo: 23-166783
Fecha: 14/04/2023

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 813352
CUS: 2023595818

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2020/0011206

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000