

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7208 de 27 de abril 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 de 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 14 de abril de 2023 bajo el número NC2023/0004642, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 14 de abril de 2023, bajo el radicado N° NC2023/0004642.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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,

-

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

- La reivindicación 1 no es clara porque, señala que el H_C/TAB reclamado *“tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 90 %, o 95 % idéntica a la secuencia de la SEQ. ID. No. 1”*, lo cual al incluir el enlazador abierto *“tiene”*, no solo incluye una secuencia que comprenda las características señaladas, sino la secuencia completa de la proteína de la toxina botulínica, o una secuencia de cualquier longitud que incluya la secuencia señalada. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del dominio H_C/TAB reclamado. Se le sugiere al solicitante definir la secuencia de aminoácidos del H_C/TAB exclusivamente en términos del enlazador gramatical cerrado *“consiste”*, con el objetivo de distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 1 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un dominio de cadena pesada de la neurotoxina botulínica (BoNT) (H_C/TAB), que tiene una secuencia de aminoácidos que es *“al menos 85%, 90%, o 95% idéntica”* a la secuencia de la SEQ ID NO: 1; 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, que podrían resultar en moléculas no funcionales para la unión sinérgica a los receptores Syt, SV2 y Gang. Se sugiere al solicitante restringir la materia reclamada a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, eliminando la referencia a porcentajes de identidad, y definir las variantes estructurales del H_C/TAB contempladas en dicho porcentaje, mediante su secuencia de aminoácidos, con su respectivo SEQ ID NO, esto de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 8 no es clara y no presenta sustento en la descripción, dado que, reclama una H_C/TAB donde los fragmentos B₁, A₂ y B₂ de las secuencias obtenidas a partir de BoNT/A y BoNT/B comprenden *“mutaciones y/o delecciones”*, no obstante, la solicitud no ha 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.
- La reivindicación 19 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un polipéptido BoNT/TAB que tienen una secuencia de aminoácidos que es *“al menos 90% o 95% idéntica”* a la secuencia de 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 21 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 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

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

contempladas en dichos porcentajes por su SEQ ID NO., teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.

- La reivindicación 23 no es clara porque, reclama un *“kit de partes”* que comprende una composición farmacéutica o cosmética que comprende un dominio H_C/TAB o un polipéptido H_C/TAB, sin mencionar los componentes adicionales de dicho kit. Es importante recalcar 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, la reivindicación no es clara porque, incluye como componente del kit las *“instrucciones para la administración terapéutica de la composición”*; sin embargo, las instrucciones de uso no son características técnicas de un kit, ni corresponden a un componente que proporcione unidad funcional y que aporte un efecto técnico. Asimismo, la expresión *“para la administración terapéutica de la composición”* corresponde a materia no patentable, conforme a los artículos 14 y 20 literal d) de la Decisión 486. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar la referencia a instrucciones para la administración de la composición.

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

4.2. 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 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 divulga de manera suficientemente completa cualquier variante funcional de un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (H_C/TAB) que tenga una secuencia de aminoácidos que sea *“al menos 85%, 90%, o 95% idéntica”* a la secuencia de la SEQ ID NO: 1, donde dichas variantes comprenden cualquier mutación y/o delección de aminoácidos en los segmentos derivados de una secuencia BoNT/A y BoNT/B. Adicionalmente, el capítulo descriptivo no presenta evidencia para un polipéptido BoNT/TAB que tiene una secuencia de aminoácidos que es *“al menos 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 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; Fig. 2);

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

(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, de realizarse una modificación en la descripción, esta no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. 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 siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

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 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).

6. Examen de Patentabilidad

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° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

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.

6.1. 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 (NC2023/0004642 del 14 de abril de 2023) 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), donde el HC/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)”*. 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 H _C /TAB que tiene un extremo N-terminal (H _{CN}) y un extremo C-terminal (H _{CC}), en 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 que 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 y BoNT/B (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, adición o eliminación de residuos de aminoácidos en el subdominio H _{CC} asociada al receptor SytII (Págs. 39 y 40, Reivs. 1 y 7).
a) un sitio de unión al receptor de sinaptotagmina (Syt)		
b) un sitio de unión al receptor de vesícula sináptica 2 asociada (SV2)		
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). Además, D1 proporciona 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, los sitios de unión a Syt de BoNT/B y BoNT/G se pueden asignar al dominio H_{CC} (Pág. 4511, Col. Izq., Párr. [3]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el dominio H_C de la BoNT híbrida divulgado en D1, consiste en que el dominio H_C/TAB de la solicitud tiene

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

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]).

De igual manera, D2 divulga ácidos nucleicos que codifican la neurotoxina quimérica (Pág. 41, Reiv. 15), un vector de expresión que comprende dichos ácidos nucleicos (Pág. 41, Reiv. 16), una composición farmacéutica que comprende la neurotoxina quimérica (Pág. 41, Reiv. 18), y un kit que comprende la composición farmacéutica (Pág. 42, Reiv. 19).

Las reivindicaciones 2 a 23 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 carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Rummel, A., et al. <i>The FEBS Journal</i>	1 a 23	Nivel inventivo
D2	WO2017191315	1 a 23	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las reivindicaciones asociadas con excepción a la patentabilidad y usos, donde manifestó que: “(...) *El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 32 del nuevo capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada (...)*

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

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

Al respecto, esta Oficina asiste razón al solicitante en cuanto a que, en el capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2023/0004642 el 14 de abril de 2023, como respuesta al Oficio N° 540 de 16 de enero de 2023, se han superados las objeciones planteadas inicialmente por artículo 20 literal d) y artículo 14 de la Decisión 486.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad y sustento de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio, en donde manifestó que: “*El examinador manifiesta que la reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque (...)*

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 H_C/TAB, para definir de forma más precisa las características técnicas de la materia reivindicada. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada (...)

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

(...) El examinador manifiesta que la reivindicación 8 no es clara y no presenta sustento en la descripción (...)

(...) 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 delecciones, se muestran en gris más oscuro y se representan con un guion (-).

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 (...)

*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 22 no es clara y no presenta sustento en la descripción (...)

*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***

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

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 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.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2023/0004642 el 14 de abril de 2023, cumplen con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 y no amplían la materia originalmente divulgada. No obstante, pese a las modificaciones realizadas por el solicitante, las objeciones por Artículo 30 de la Decisión 486 persisten, esto debido a que, como primera medida, la nueva reivindicación 1 no es clara y no presenta sustento, dado que, define las características técnicas estructurales del dominio H_C/TAB reclamado en términos de porcentajes de identidad, lo cual abarca un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud, no permite establecer la estructura precisa de las variantes allí incluidas y, además, podrían resultar en moléculas no funcionales para la unión sinérgica a los receptores Syt, SV2 y Gang. Adicionalmente, el capítulo descriptivo menciona que el dominio H_C/TAB consiste específicamente en la SEQ ID NO 1, denominada TriRecABTox, y es capaz de unirse simultáneamente a los receptores SV2, sinaptotagmina y gangliósidos (Pág. 26, Líneas 30 a 32).

En segundo lugar, la nueva reivindicación 8 reclama un dominio H_C/TAB que comprende "mutaciones y/o deleciones" en los fragmentos B₁, A₂ y B₂ de las secuencias obtenidas a partir de BoNT/A y BoNT/B; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier tipo de sustitución o delección de aminoácidos en cualquier posición de cualquier secuencia de referencia, y teniendo en cuenta que, la descripción menciona que en el dominio H_C/TAB de la SEQ ID NO. 1, se han introducido mutaciones y deleciones 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). Por lo que, es necesario que se indique el tipo de modificación y posición realizada en la secuencia de la proteína reclamada.

En tercer lugar, las actuales reivindicaciones 19 y 21 no son claras y no presentan sustento porque, reclaman la secuencia de aminoácidos de un polipéptido BoNT/TAB y el vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica H_C/TAB o el polipéptido BoNT/TAB en términos de porcentajes de identidad, lo cual abarca un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas en el alcance de las reivindicaciones señaladas.

Por último, el kit de partes reclamado en la reivindicación 23 que comprende una composición farmacéutica o cosmética que comprende un dominio H_C/TAB o un

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

polipéptido H_C/TAB, no menciona los componentes adicionales a esta y, en su lugar, incluye como componente las *“instrucciones para la administración terapéutica de la composición”*, las cuales no son características técnicas de un kit, ni corresponden a un componente que proporcione unidad funcional que genere un efecto técnico. Además, la referencia a que son *“para la administración terapéutica de la composición”* corresponde a materia no patentable, conforme a los artículos 14 y 20 literal d) de la Decisión 486. Por lo tanto, las objeciones por claridad y sustento del capítulo reivindicatorio se mantienen.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: (...) *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.*

Al respecto, esta Oficina aclara que, contrario a lo manifestado por el solicitante el capítulo descriptivo no divulga de manera suficientemente completa, cualquier variante funcional de un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (H_C/TAB) que comprenda una secuencia de aminoácidos *“al menos 85%, 90%, o 95% idéntica”* a la secuencia de la SEQ ID NO: 1, donde dichas variantes comprenden cualquier mutación y/o delección de aminoácidos en los segmentos derivados de una secuencia BoNT/A y BoNT/B.

De igual manera, el capítulo descriptivo no presenta evidencia para un polipéptido BoNT/TAB que tiene una secuencia de aminoácidos que es *“al menos 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 90 %, o 95 % idéntica”* a la secuencia de cualquiera de la SEQ ID NO: 4, 7, 9, 11 o 13.

En contraste, como se menciona en el numeral 4.2 del presente Oficio, la descripción solo presenta evidencia mediante pruebas técnicas, para un dominio H_C/TAB que consiste en la secuencia de aminoácidos específica de la SEQ ID NO. 1, que incluye sustituciones en las posiciones 306, 360 y 362, y delecciones entre las posiciones 265/266 y 360/361 (Pág. 12, Líneas 14 a 17; Fig. 2). Asimismo, para 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); y, para 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, 7, 9, 11 o 13 (Listado de secuencias). Por lo tanto, las objeciones por Artículo 28 se mantienen.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *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 llamar la atención del examinador a la página 22 líneas 12 a 24 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 10 de septiembre de 2020 a continuación



Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

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 llamar 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

Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

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.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, las objeciones por falta de nivel inventivo se mantienen, dado que, como se encuentra definida la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado radicado bajo el N° NC2023/0004642 el 14 de abril de 2023, el alcance de la materia allí reclamada incluyen todas las posibles variantes estructurales de un dominio H_C/TAB que tengan una secuencia de aminoácidos que sea “al menos 85%, 90%, o 95% idéntica” a la SEQ ID NO: 1, que podrían resultar en estructuras no funcionales para la unión sinérgica a los receptores Syt, SV2 y Gang.

Si bien, los documentos D1 y D2 divulgan neurotoxinas híbridas o quiméricas con secuencias de aminoácidos diferentes para el dominio H_C/TAB, dichos documentos si divulgan metodologías para la obtención de dominios H_C/TAB modificados basados en secuencias primarias de BoNT/A y BoNT/B (número de acceso en Uniprot A5ZHZZ9 y B1INP5, respectivamente). Además, no es posible correlacionar las pruebas técnicas relacionadas con un dominio H_C/TAB que consiste específicamente en la SEQ ID NO 1, denominada TriRecABTox, que es capaz de unirse simultáneamente a los receptores SV2, sinaptotagmina y gangliósidos de manera que replica los mecanismos de unión de los tipo de toxina botulínica BoNT/A y /B (Pág. 26, Líneas 30 a 32), con cualquiera de las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación. En consecuencia, esta Oficina advierte que, mientras no se defina apropiadamente la materia reclamada, no es posible reconocer los efectos técnicos mencionados por el solicitante y, por consiguiente, evaluar la altura inventiva del objeto allí reclamado.

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° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0011206		1°		2°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 23					
Palabras clave utilizadas				Botulinum neurotoxin (BoNT), Heavy Chain Binding domain, N-terminal translocation domain (HN) and the C-terminal binding domain (HC), 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 23	Pág. 42, Reiv. 20; Pág. 5, Líneas 8 a 14; Pág. 6, Líneas 29 a 30 y Pág. 7, Línea 1; Pág. 40, Reivs. 4 y 7; Pág. 41, Reivs. 15, 16, 18 y 19.				Y	
	Rummel, A., <i>et al.</i>	27/05/2011	1 a 23	Pág. 4508, Col. Izq., Líneas 6 a 14, Fig. 4; Pág. 4509, Col. Der., Párr. [2]; Pág. 4511, Col. Izq., Párr. [3]; 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							



Oficio N° 7208 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011206

	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. 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: (21/04/2023)	