

P-2022/41771

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **NC2020/0011068**Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en New York, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6524** notificado electrónicamente el 21 de abril de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Excepción de patentabilidad

Con respecto a lo afirmado por el examinador en cuanto a que: *"...Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 17 no es patentable, toda vez que, se refieren a un método para administrar una proteína terapéutica al sistema nervioso central (CNS) de un sujeto"*. En este respecto, se informa que se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 17, con el fin de eliminar la materia no patentable. Por tanto, se ve superada esta objeción.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador ha indicado que *"...En consecuencia, la reivindicación 45 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclaman un uso de un nucleótido que codifica la proteína terapéutica multidominio o el vector de terapia génica."*. En este respecto, se informa que se ha eliminado la antigua reivindicación 45. Por tanto, se ve superada esta objeción.

3. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"PROTEÍNA TERAPÉUTICA MULTIDOMINIO QUE COMPRENDE UN SCFV ANTI-HTFR, UN SCFV ANTI-HCD63 Y UN DOMINIO ENZIMÁTICO GAA"

4. Modificaciones a las Reivindicaciones y Claridad

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinticinco (25) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 4.1** La antigua reivindicación 18 (nueva reivindicación 1) se modifica para especificar que el primer dominio de administración y el segundo dominio de administración comprenden cada uno un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en los párrafos [0016] y [0090] de la solicitud PCT.
- 4.2** La antigua reivindicación 18 (nueva reivindicación 1) se modifica para especificar que el dominio enzimático comprende alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en el párrafo [00172] de la solicitud PCT.
- 4.3** Se modifican las antiguas reivindicaciones 19 a 44 (nuevas reivindicaciones 2 a 25) de acuerdo con las modificaciones realizadas a la antigua reivindicación 18 (nueva reivindicación 1), con el fin de dar mayor claridad o coherencia a la materia a proteger.
- 4.4** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 19 y 34.
- 4.5** Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

5. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de examen de patentabilidad, y también se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

6. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

6.1 El examinador ha indicado *"Las reivindicaciones 18 a 34 no son claras porque reclaman "uno o más dominios de administración", lo cual no está definido en el campo técnico, además, se evidencia como resultado a alcanzar y no relaciona características técnicas que permitan llegar a dicho resultado. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales tanto estructurales como funcionales de la proteína multidominio, mencionando específicamente las SEQ ID NO y los respectivos dominios, el anti-hTfR, el anti-CD63, los antígenos a los cuales se unen y conformación como scFv y todas las características técnicas de dicha*

proteína multidominio". En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción, sin embargo, y sólo para acelerar el procedimiento, la antigua reivindicación independiente 18 (ahora reivindicación 1) se modifica para enumerar las características estructurales de cada dominio. Específicamente, la reivindicación se modifica para especificar que el primer dominio de administración comprende un **anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este** que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), y el segundo dominio de administración comprende un **anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este** que se une a CD63 o ITGA7. Lo que se entiende por anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos en términos de estructura se describe en detalle en los párrafos [0101]-[0116] de la solicitud PCT. Además, la reivindicación se modifica para especificar que el dominio enzimático comprende **alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA**. Lo que se entiende por GAA y enzimas que tienen actividad GAA en términos de estructura se describe en detalle, por ejemplo, en el párrafo [0117] de la solicitud PCT. En consecuencia, el Solicitante respetuosamente afirma que debe retirarse este rechazo.

6.2 El examinador ha indicado "*Las reivindicaciones 18 a 21 no tienen sustento porque reclaman una proteína terapéutica multidominio sin menciona específicamente el dominio enzimático, por lo tanto, se evidencia un sinnúmero de combinaciones que el solicitante no ha explorado con cualquier dominio enzimático. Se sugiere mencionar en la reivindicación independiente el dominio enzimático y su respectiva SEQ ID NO sustentada en el capítulo descriptivo*". En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción, sin embargo, y sólo para acelerar el procedimiento, la antigua reivindicación modifica la reivindicación 18 anterior (ahora reivindicación 1) para especificar que el dominio enzimático comprende alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA.

6.3 El examinador ha indicado *"La reivindicación 34 no es clara porque menciona "una estructura como se ilustra en la Figura 1C, la Figura 1D, la Figura 1E, o la Figura 1F", lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar en la reivindicación la conformación de dichas estructuras según lo divulgado en el capítulo descriptivo"*. En este respecto, se informa que se ha eliminado la antigua reivindicación 34 con el fin de superar las objeciones del examinador.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye veinticinco (25) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

7. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 18 a 44 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2016077840 (D1) y WO2017100467 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea indicar que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador.**

Las reivindicaciones modificadas están dirigidas a proteínas terapéuticas multidominio que comprenden un **primer dominio de administración, un segundo dominio de administración y un dominio enzimático**, donde el primer dominio de administración comprende un **anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humano (hTfR)**, y el segundo dominio de administración comprende **un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7**, y donde el dominio enzimático comprende **alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad de GAA**.

El solicitante afirma respetuosamente que ni D1 ni D2, en ninguna combinación permisible, enseña o sugiere una proteína terapéutica multidominio que comprenda dos anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, uno de los cuales se une a hTfR y el otro se une a un efector de internalización, por ejemplo, CD63 o ITGA7. Es decir, ni D1 ni D2 describen, enseñan o sugieren una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este **y un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este** y un dominio enzimático. Además, no hay explicación de por qué un experto en la materia, cuando se enfrenta al supuesto problema técnico, modificaría D1 o D2 como se propone para crear tal proteína terapéutica multidominio con múltiples dominios de administración.

Como prueba adicional del nivel inventivo, el Solicitante se refiere a las diversas ventajas que brinda la presente invención. Por ejemplo, como se muestra en los Ejemplos, las proteínas terapéuticas multidominio y los correspondientes polinucleótidos y vectores de terapia génica de la invención mostraron una eficacia sorprendentemente superior en ratones para eliminar glucógeno, por ejemplo, en músculo y en el SNC (véanse especialmente los Ejemplos 6-9). En particular, la invención muestra que los niveles séricos detectables de GAA vinculados a un dominio de suministro que cruzan la barrera hematoencefálica se consideran terapéuticos.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte**.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 25, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser

considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

8. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa de Examen de patentabilidad.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio de administración, un segundo dominio de administración, y un dominio enzimático, en donde el primer dominio de administración comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), y el segundo dominio de administración comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7, y
en donde el dominio enzimático comprende alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA.
2. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 1, en donde al menos uno de los dominios de administración comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv).
3. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos uno de los dominios de administración comprende un mediocuerpo.
4. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 3, en donde el primer dominio de administración que se une a hTfR es un scFv, en donde el mediocuerpo se une a CD63, en donde el dominio enzimático es GAA, y en donde GAA se conjuga al extremo carboxi del mediocuerpo que se une a CD63.
5. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 4, en donde cada uno de los dominios de administración comprende un scFv.
6. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde al menos un scFv se fusiona a un Fc.
7. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 6, en donde el Fc comprende un isotipo de IgG4 humana de tipo silvestre, o derivado de este.
8. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 6 o la reivindicación 7,

en donde GAA se conjuga al extremo carboxi del Fc.

9. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 5, que comprende un scFv anti-hTfR, y un scFv anti-hCD63.

10. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 9, en donde tanto el scFv anti-hTfR y el scFv anti-hCD63 están unidos, en sus extremos carboxi, a una sola enzima GAA.

11. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el primer dominio de administración es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático se une al extremo carboxi del dominio VL del scFv.

12. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 11, que comprende el segundo dominio de administración unido al extremo N del dominio VH del scFv anti-hTfR.

13. La proteína terapéutica multidominio de la reivindicación 12, en donde el segundo dominio de administración es un scFv anti-hCD63.

14. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el dominio enzimático comprende la secuencia de aminoácidos que se expone como la SEQ ID NO.: 1.

15. La proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde cada uno de los dos dominios de administración se selecciona independientemente del grupo que consiste en un anticuerpo, un mediocuerpo, y un scFv, y en donde al menos uno del primer y segundo dominios de administración se asocia con el dominio enzimático, preferentemente en donde el al menos uno del primer y segundo dominios de administración se unen covalentemente al dominio enzimático.

16. Un polinucleótido que codifica la proteína terapéutica multidominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17. El polinucleótido de la reivindicación 16, que comprende además una secuencia

de ácido nucleico de virus y una secuencia de ácido nucleico dirigida al locus.

18. El polinucleótido de la reivindicación 17, en donde la secuencia de ácido nucleico de virus es una secuencia de ácido nucleico de virus adeno-asociado (AAV).

19. El polinucleótido de la reivindicación 18, en donde la secuencia de ácido nucleico de AAV comprende una secuencia repetida de extremo interna.

20. El polinucleótido de la reivindicación 19, en donde la secuencia repetida de extremo interna comprende la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7, o ambas.

21. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 16-20, que comprende además un elemento regulatorio específico del tejido que comprende la secuencia que se expone como SEQ ID NO: 8 y/o SEQ ID NO: 9.

22. Un vector de terapia génica que comprende un polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 16-21.

3. El vector de terapia génica de la reivindicación 22, en donde el vector de terapia génica se selecciona del grupo que consiste en:

un vector viral, opcionalmente en donde el vector viral es un virus natural, un virus modificado genéticamente, o un virus quimérico;

un polinucleótido desnudo ;

un complejo de polinucleótidos, opcionalmente en donde el complejo de polinucleótidos es una nanopartícula lipídica que comprende el polinucleótido y lípidos;

y

cualquier combinación de estos.

24. El vector de terapia génica de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en donde el vector de terapia génica es un vector viral seleccionado del grupo que consiste en retrovirus, adenovirus, virus del herpes simple, poxvirus, vaccinia virus, lentivirus, y virus adeno-asociado.

25. El vector de terapia génica de la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en donde el vector de terapia génica es un vector AAV9, un vector Anc80, un vector de quimera AAV2/8 y/o un vector AAV pseudotipado a un tejido específico.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0011068
Recibo: 23-194921
Fecha: 21/07/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 850377
CUS: 58349295

Patente PCT
MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS

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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0011068
Recibo: 23-194993
Fecha: 21/07/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 850466
CUS: 59233823

Patente PCT
MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,325,500	\$ 1,325,500
TOTAL					\$ 1,325,500