

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. 7208** NOTIFICADO EL 28
DE ABRIL 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. 7208, 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. Reivindicaciones

- El examinador manifiesta que la reivindicación 1 no es clara porque, señala que el HC/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.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. Sin embargo y únicamente con el interés de agilizar el trámite de la solicitud referenciada, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para especificar que el *HC/TAB incluye una secuencia de aminoácidos de **SEQ. ID. No. 1***. Para el solicitante es claro que esta modificación solventa la objeción planteada por el examinador al definir con claridad la secuencia de aminoácidos.

- Manifiesta el examinador que se debe definir la secuencia de aminoácidos del HC/TAB exclusivamente en términos del enlazador gramatical cerrado “consiste”, con el objetivo de distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. El solicitante quisiera aclarar que las reivindicaciones están dirigidas a un dominio de unión a la cadena pesada de la neurotoxina botulínica (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 el HC/TAB incluye una secuencia de aminoácidos que **incluye SEQ. ID. No. 1**. Los dominios de unión a la cadena pesada

reivindicados (Hc/TAB) son dominios Hc/TAB diseñados específicamente que se expresan y purifican de forma recombinante. Para el solicitante, resulta en una limitación inapropiada limitar las reivindicaciones a una secuencia que "consiste" en los elementos definidos anteriormente y SEQ ID NO:1, especialmente en vista del hecho de que el porcentaje de identidad se eliminó de las reivindicaciones. Para el solicitante es claro que la redacción de la nueva reivindicación 1 es clara y define de forma clara la invención que se busca proteger. Para el solicitante la objeción ha sido subsanada.

- El examinador manifiesta que 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) (HC/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.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. Sin embargo y únicamente con el interés de agilizar el trámite de la solicitud referenciada, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para especificar que el *HC/TAB incluye una secuencia de aminoácidos de **SEQ. ID. No. 1***. Para el solicitante es claro que esta modificación solventa la objeción planteada por el examinador al definir con claridad la secuencia de aminoácidos.

- El examinador manifiesta que la reivindicación 8 no es clara y no presenta sustento en la descripción, dado que, reclama una HC/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.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. Sin embargo y únicamente con el interés de agilizar el trámite de la solicitud referenciada, el solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 8. Entiende el examinador que la objeción ha sido subsanada.

- El examinador manifiesta que 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.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. Sin embargo y únicamente con el interés de agilizar el trámite de la solicitud referenciada, el solicitante ha modificado la antigua reivindicación 19 para especificar que Hc/TAB comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de **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 entiende que la objeción ha sido subsanada.

- El examinador manifiesta que la reivindicación 21 o 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 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.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. Sin embargo y únicamente con el interés de agilizar el trámite de la solicitud referenciada, el solicitante ha modificado la antigua reivindicación 21 para especificar que el vector comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de **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 entiende que la objeción ha sido subsanada.

- El examinador manifiesta que la reivindicación 23 no es clara porque, reclama un “kit de partes” que comprende una composición farmacéutica o cosmética que comprende un dominio HC/TAB o un polipéptido HC/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.

El solicitante quisiera manifestar que no está completamente de acuerdo con la objeción planteada. Sin embargo y únicamente con el interés de agilizar el trámite de la solicitud referenciada, el solicitante ha eliminado la

antigua reivindicación 23. Entiende el examinador que la objeción ha sido subsanada.

2. 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 modificado las reivindicaciones 1, 19 y 21 para reivindicar secuencias específicas las cuales cuentan con completo sustento en el capítulo descriptivo. Entiende el examinador que la objeción ha sido subsanada.

3. 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	27 de mayo de 2011.

		the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin"	
D2	WO2017191315	"Chimeric neurotoxins"	11 de noviembre de 2017.

4. 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 dominio HC de BoNT híbrida divulgada en D1, consiste en que en la presente invención el dominio HC/TAB tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, 90% o 95% idéntica con la SEQ ID NO: 1.

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 variante estructural funcional de un dominio HC/TAB que tenga una secuencia de aminoácidos que sea "al menos 85%, 90%, o 95% idéntica" a la SEQ ID NO: 1, y que comprenda tres sitios de unión a los receptores Syt, SV2 y Gang. En consecuencia, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción, que están asociadas a un dominio HC/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 todas las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación"* (tomado del oficio No. 7208).

El examinador plantea entonces que, el problema técnico se reduce al siguiente *“¿Cómo modificar el domino HC de BoNT conocido en D1 con el fin de obtener un dominio HC alternativo?”* (Tomado del oficio N.º 7208).

Manifiesta el examinador que, D2 ya divulga un método para la producción de una neurotoxina quimérica cita el examinador la Pág. 42, Reiv. 20 de D2. Continúa el examinador citando la Pág. 5, Líneas 8 a 14, Pág. 40, Reiv. 4; Pág. 6, Líneas 29 a 30 y Pág. 7, Línea 1 de D2.

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

Cita el examinador la pagina 40 y la reivindicación 7 de D2

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. 4512, Col. Der., Párr. [3] de D1 y la Pág. 41, Reiv. 15, Pág. 41, Reiv. 16, Pág. 41, Reiv. 18 y la Pág. 42, Reiv. 19 de D2.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 23, 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 manifestar que D1 y D2, solos o en cualquier combinación razonable, no enseñan, entre otras cosas, un dominio de unión a cadena pesada (HC/TAB) de neurotoxina botulínica (BoNT) que tiene un extremo N-terminal (HCN) y un extremo C-terminal (HCC), en el que HC/TAB comprende los siguientes tres elementos: 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 HC/TAB incluye una secuencia de aminoácidos de SEQ. ID. No. 1. 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 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 incluye una secuencia de aminoácidos de 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 $A_1B_1A_2B_2A_3$, en donde A indica una secuencia a partir de BoNT/A y B indica una secuencia a partir de BoNT/B.

8. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Gang se originan a partir de BoNT/B.
- 5 9. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 7, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Gang están ubicadas en B₂.
10. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Syt se originan a partir de BoNT B, DC o G.
- 10 11. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 o 9, en donde las secuencias que forman el sitio de unión al receptor de Syt están ubicadas en B₁ y B₂.
12. El H_CTAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la secuencia
- 15 H_{CN} se origina a partir de BoNT/A.
13. El H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7, 9 u 11, en donde las 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}.
- 20 14. Un polipéptido que comprende el H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, acoplado a una o más de una proteína, polipéptido, secuencia de aminoácidos o sonda fluorescente, directamente o a través de un enlazador.
- 25 15. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 14, 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
- 30 BoNT A, B, C, D, DC, E, En, F, G o X y sus subtipos.

16. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además cualquier otra proteína, polipéptido, secuencia de aminoácidos o sonda fluorescente, enlazada a la misma, directamente o a través de un enlazador.
- 5 17. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, en donde el sitio de proteasa es un sitio de exoproteasa.
18. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-17, que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquier de la SEQ. ID. No.3, la SEQ. ID. No. 5, la SEQ. ID. No. 6,
10 la SEQ. ID. No. 8, la SEQ. ID. No. 10 o la SEQ. ID. No. 12.
19. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-18.
- 15 20. Un vector de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende una secuencia de ácido nucleico 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.
- 20 21. Una composición farmacéutica o cosmética que comprende el H_C/TAB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-18.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2023/0009892
Recibo: 23-196328
Fecha: 26/07/2023

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 852171
CUS: 66478150

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