

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNA TERAPÉUTICA MULTIDOMINIO QUE COMPRENDE UN SCFV ANTI-HTFR, UN SCFV ANTI-HCD63 Y UN DOMINIO ENZIMÁTICO GAA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/017116

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de febrero de 2019.

PRIORIDADES: US 62/627,721 7 de febrero de 2018.

US 62/777,683 10 de diciembre 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 21 de julio de 2023 bajo el número NC2020/0011068, 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 proporcionar métodos que proporcionen eficazmente productos terapéuticos al CNS.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea composiciones y métodos para administrar una proteína terapéutica al sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), con el objetivo de tratar enfermedades y trastornos que afectan al CNS, tal como el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosómico. Esta solicitud se refiere a proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de nucleótido que codifica una proteína terapéutica conjugada a uno o más dominios de administración que cruza la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 21 de julio de 2023 bajo el número NC2020/0011068.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0011068 el 21 de julio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "PROTEÍNA TERAPÉUTICA MULTIDOMINIO QUE COMPRENDE UN SCFV ANTI-HTFR, UN SCFV ANTI-HCD63 Y UN DOMINIO ENZIMÁTICO GAA".

4.2. 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,

El objeto de las reivindicaciones 1 a 25, no es claro ni tiene sustento porque menciona *"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"*, donde la referencia a un primer dominio de administración, un segundo dominio de administración y un dominio enzimático no es clara. Ahora bien, se está caracterizando la proteína solo por la función de cada dominio, por lo tanto, se genera un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante.

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

4.3. 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. Toda vez, que se reclama 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, por lo tanto, no se evidencian ejemplos ni pruebas técnicas relacionadas con una proteína reclamada con los tres dominios, es decir, un primer dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

este que se une a CD63 o ITGA7 y un dominio enzimático GAA. Adicionalmente, una persona versada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención, así las cosas, la descripción es insuficiente.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

El contenido de las reivindicaciones no corresponde con el de la prioridad invocada. una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7 y un dominio enzimático GAA, es decir, con estos tres dominios específicos no es nombrada en la solicitud sobre la cual se reivindica prioridad, por consiguiente, la fecha de determinación del estado de la técnica, para la materia tal como se reivindica, corresponderá a la fecha de presentación.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de febrero de 2019, que corresponde a la fecha de presentación.

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	WO2016077840	“Variable new antigen receptors (vnars) directed against transferrin receptor (TFR) and their use”	19 de mayo de 2016
D2	WO2017100467	“Compositions and methods for internalizing enzymes”	15 de junio de 2017

D1¹ divulga restos de unión específicos de TfR con alta especificidad e interacción funcional con el receptor de transferrina (“TfR”). Estos restos pueden usarse para transportar biomoléculas a través de membranas, incluida la barrera hematoencefálica y el tracto gastrointestinal (Resumen).

D2² divulga composiciones y métodos para tratar enfermedades de depósito lisosomal, complejos bioterapéuticos que contienen un dominio de unión al efector de internalización y una actividad enzimática de reemplazo lisosomal. Los complejos bioterapéuticos son capaces de entrar en las células, segregarse en el lisosoma y suministrar la actividad enzimática de reemplazo al lisosoma (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

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

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2016077840>

²<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017100467>

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

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 (NC2020/0011068 del 21 de julio de 2023) refiere a: *“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”*. 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
Una proteína terapéutica multidominio que comprende	Biomoléculas terapéuticas	Complejo bioterapéutico comprende (Reivs. 1 a 16, Párrs. [0092])
Un primer dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR)	Anticuerpos de cadena simple que se unen a TfR (Párr. [0003], Ejs. 1 a 19)	Una proteína de unión a antígeno se une a un efector de internalización el receptor de transferrina (TfR) (Reivs. 1 a 4, Párrs. [0056]-[0060]-[0092]-[0101])
Un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7	No menciona	un anticuerpo o proteína de unión a antígenos de este que se une a CD63 o ITGA7 (Reivs. 1 a 16, Párrs. [0016-0020], [0094])
y un dominio enzimático comprende alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA	Las enzimas que pueden ser transportadas: alfa-L-iduronidasa, iduronato-2-sulfatasa, N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa, arilsulfatasa B, alfa-glucosidasa ácida (GAA) y ácido esfingomielinasa. (Párr. [00108])	enzima GAA está asociada con una enfermedad de almacenamiento lisosomal (LSD) (Reivs. 1 a 16)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga biomoléculas terapéuticas que comprenden un dominio VNAR capaz de unirse específicamente a TfR para tratar o diagnosticar una enfermedad del SNC. Los ejemplos de las enzimas que pueden transportarse a través de la BBB u otra membrana celular que contiene TfR como una molécula heteróloga biológicamente activa de la invención incluyen alfa glucosidasa ácida (GAA). Dicho documento también describe anticuerpos biespecíficos que se unen a TfR1 y Bace1 (Párr. [0003], Ejs. 1 a 19), donde los anticuerpos biespecíficos son scFv (Figs. 14 y 15).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína terapéutica divulgada en D1, consiste en que la proteína terapéutica multidominio de la solicitud comprende un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7 proporcione una proteína multidominio con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la unión de restos específicos de TfR con alta especificidad e interacción funcional con el receptor de transferrina ("TfR"), donde dichos



Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

restos pueden usarse para transportar biomoléculas como GAA a través de membranas, incluida la barrera hematoencefálica, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. [00108]). Además, no se evidencia un efecto técnico asociado exclusivamente a incluir un dominio CD63 o ITGA7. Asimismo, no es posible atribuir un efecto técnico a la proteína que comprenda los 3 dominios, es decir, un primer dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), y un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7, y un dominio enzimático que comprende alfa-glucosidasa (GAA) o una enzima que comprende actividad GAA. Dado que, no hay pruebas técnicas ni ejemplos que relacionen efectos técnicos con una proteína con los 3 dominios como la reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína terapéutica multidominio conocido en D1 con el fin de proporcionar otra proteína terapéutica multidominio alternativa?

Sin embargo, el incluir anticuerpos anti-CD63 o ITGA7 para el tratamiento de la enfermedad de Pompe, ya está divulgado en D2 que se refiere a una composición que comprende una enzima unida covalentemente a una proteína de unión a antígeno, en la que la enzima está asociada con una enfermedad de almacenamiento lisosomal (LSD) y la proteína de unión a antígeno se une a un efector de internalización. El complejo bioterapéutico comprende GAA y un anticuerpo que se une CD63, donde CD63 se denomina como el dominio de internalización. Dicho documento, también divulga el receptor de transferrina (TfR) como efector de internalización (Reivs. 1 a 16, Párrs. [0016-0101]). Asimismo, este documento enseña las diferentes estructuras del complejo bioterapéutico figuras. 1A-F, las cuales son las mismas a las Figs. 1A-F de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anticuerpo anti-CD63 o ITGA7 del D2 en la proteína multidominio de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona moléculas de ácido nucleico que codifica al menos un resto de unión específico de TfR o un conjugado y vector específico de TfR capaz de introducir una molécula de ácido nucleico en una célula hospedera (Reivs. 32 a 35).

Por otra parte, D2 menciona la SEQ ID NO:1 que tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO:1 de la solicitud (Ver alineamiento 1)

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	mgvrhppcshrlavcalvslataaillghillhdfllvprels gsspvleethpahqgga -----	60 0
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	srpgprdaqahgprpravptqcdvppnsrfdcapdkaitqeqceargccyipakqglqga -----AHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCA PDKAITQE QCEARGCCYIPAKQGLQGA *****	120 51
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	qmgqpwcffppsyksylenlsssemgytatltttptffpkdiltlrldvmmetenrlh QMGQPWCFFPPSYKSYLENLSSSEMGYTATLT TPTFFPKDILT LR LDVMMETENRLH *****	180 111
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	ftikdpanrryevplethphvhsraplsyvefseepfgvivrrqldgrvllnttvaplf FTIKDPANRRYEVPLETHPHVHSRAPLSYVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLF *****	240 171
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	fadqflqlstslpsqyitglaehlsplmlstswtritlwnrdlaptganlygshpfyla FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRD LAPTGANLYGSHPFYLA *****	300 231
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	ledggsahgvfllnsnamdvvlqspalswrtggildvyiflgpepksvvyqyldvvyg LEDGGSAGHGVFLLNSNAMDVVLQSPALSWRTGGILDVYIFLGPEPKSVVYQYLDVVG *****	360 291
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	pfmppywglgfhlcrgysstaitrqvvenmtrahfpldvqwndldymdsrrdftfnkdg PFMPPYWGLGFHLCRGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMSRRDFTFNKDG *****	420 351
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	frdfpamvqelhqggrymmiivdpaisssgpagsyrpydeglrrgvfitnetgqpligkv FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIIVDPAISSSGPAGSYRPPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV *****	480 411
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	wpgstafpdtfnptalawwedmvaefhdqvpfdgmwidmnepsnfirgsedgcpnnelen WPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN *****	540 471
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	ppyvpgvvggtlqaaticasshqflsthylnhlyglteaishralvkargtrpfvisr PPYVPGVVG GTLQAATICASSHQFLSTHYLNHLYGLTEAISHRALVKARGTRPFVISR *****	600 531
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	stfaghgryaghtgdvssweqlassvpeilqfnllgvplvgadvcgflgntseelcvr STFAGHG RYAGHTGDVSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR *****	660 591
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	wtqlgafypfmrnhnslslpqepysfsepaqqamrkaltlryallphlytlfhqahvag WTQLGAFYPFMRNHNSLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALT LRYALLPHLYTLFHQAHVAG *****	720 651
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	etvarplflefpkdsstwtvdhqlwgeallitpvlqagkaevtgypfplgtwydlqtvpv ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLWGEALLITPVLQAGKA EVTGYFPLGTWYDLQTVPV *****	780 711
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	ealgs1ppppaaprepaihsegqmwvltlapldtinvhlragyiiplqggpltttesrqqp EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQMWVLT LAPLD TINVHLRAGYIIPLQGGPLTTTESRQQP *****	840 771
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	malavaltkggeargelfwddgeslevleryaytqviflarntivnelvrvtsegaglg MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERYAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLG *****	900 831
WO_2019_157224_A1_1 WO_2017_100467_1	lqkvvtlvgvatapqqvlsngvpvsnftyspdkvldicvslmgeqflvswc LQKVVTLVGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDKVLDICVSLMGEQFLVSWC *****	952 883

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO:1 de la solicitud y la SEQ ID NO:1 del D2, las cuales tienen 100% de identidad.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

proteína multidominio 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	WO2016077840	1 a 25	Nivel inventivo
D2	WO2017100467	1 a 25	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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.*

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.

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 (...)

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

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

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, si bien el solicitante modificó el capítulo reivindicatorio, este aún es objetado por claridad y sustento, dado que, no es clara la referencia a un primer y segundo dominio de administración y un dominio enzimático solo por la función, lo cual genera un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante.

En cuanto al nivel inventivo el solicitante manifiesta “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”

Al respecto esta oficina se permite aclarar que, le asiste la razón al solicitante cuando indica que la materia reclamada es nueva. Dado que, en el estado de la técnica no se

Oficio N° **13932** de **18 de agosto de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

divulga una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR), un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7 y un dominio enzimático GAA. Sin embargo, en vista que el problema técnico de esta solicitud está relacionado con proporcionar una proteína terapéutica conjugada a uno o más dominios de administración que cruza la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés), donde se emplea un dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une al receptor de transferrina humana (hTfR) para tal fin (Págs. 26 a 47). Por lo anterior, esta Oficina encontró el documento D1 como el más cercano, dado que, divulga biomoléculas terapéuticas que comprenden un dominio VNAR capaz de unirse específicamente a TfR para tratar o diagnosticar una enfermedad del SNC. Los ejemplos de las enzimas que pueden transportarse a través de la BBB u otra membrana celular que contiene TfR como una molécula heteróloga biológicamente activa de la invención incluyen alfa glucosidasa ácida (GAA). Así las cosas, la única diferencia sería que la proteína de la solicitud reclama un segundo dominio que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63 o ITGA7. No se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia por las siguientes razones: i) No hay pruebas técnicas ni ejemplos que relacionen un efecto técnico con una proteína con los tres dominios específicos como la reclamada; ii) no hay pruebas técnicas relacionadas con una proteína con el dominio hTfR; iii) no hay un efecto técnico asociado a una proteína como la reclamada con ITGA7; iv) no se evidencia un efecto técnico exclusivo a incluir un dominio CD63 o ITGA7; v) no se evidencia un efecto técnico puesto que D1 ya menciona la unión de restos específicos de TfR con alta especificidad e interacción funcional con el receptor de transferrina ("TfR"), donde dichos restos pueden usarse para transportar biomoléculas como GAA a través de membranas, incluida la barrera hematoencefálica.

Ahora bien, es importante resaltar que hay motivación suficiente en el documento D2 para incluir un dominio que comprenda anticuerpos anti-CD63 o ITGA7 para el tratamiento de la enfermedad de Pompe, dado que, dicho documento divulga un complejo bioterapéutico que comprende GAA y un anticuerpo que se une CD63, donde CD63 se denomina como el dominio de internalización. Además, también divulga el receptor de transferrina (TfR) como efector de internalización (Reivs. 1 a 16, Párrs. [0016-0101]). Asimismo, este documento enseña las diferentes estructuras del complejo bioterapéutico figuras. 1A-F, las cuales son las mismas a las Figs. 1A-F de la solicitud. Por lo anterior, las reivindicaciones 1 a 25 siguen siendo objetadas por nivel inventivo según lo señalado en el numeral 6.1 del presente oficio.

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.

Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

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° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0011068		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/017116		7 de febrero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/02/2018						x			
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.									
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 25					
Palabras clave utilizadas				CD63, ITGA7, Protein, multidomain, delivery domain, enzyme domain, scFv, GAA, hTfR, transferrin receptor, Pompe disease, CNS, acid alpha-glucosidase. SEQ ID NO:1					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 38/47, A61K 39/395, A61K 48/00, C12N 9/24, A61P 3/00, A61P 43/00					
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/IP5	US2018002433	04/01/2018	-	-			A		
	Puzzo, F, et al.	29/11/2017	-	-			A		
	WO2016077840	19/05/2016	1 a 25	Párr. [0003], Ejs. 1 a 19, Reivs. 1 a 35, Figs. 14 y 15			Y		
	WO2017100467	15/06/2017	1 a 25	Reivs. 1 a 16, Párrs. [0016-0101].			Y		
	WO2017134197	10/08/2017	-	-			A		
ISA/IP5/SIPI/STN	CO NC2019/0014682 WO2018226861	13/12/2018	-	-			P		
STN	WO2005007892	27/01/2005	-	-			A		
Google patents	WO2016081643	26/05/2016	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Puzzo, F, et al. (2017). Rescue of Pompe disease in mice by AAV-mediated liver delivery of secreted acid α-glucosidase. <i>Sci Transl Med</i> . Recuperado de: doi:10.1126/scitranslmed.aam6375.							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
"A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					"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.				
"E" Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					"X" Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				
"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.									



Oficio N° 13932 de 18 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0011068

“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.	“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: (15/08/2023)	

