

P-2020/41771

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. **13932** notificado electrónicamente el 22 de agosto de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. 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 dieciocho (18) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** La reivindicación 1 se modifica para especificar un polinucleótido que codifica la proteína terapéutica multidominio. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en la reivindicación 55 original de la solicitud PCT.
- 1.2** La reivindicación 1 se modifica para especificar un primer dominio de administración que se une a un efector de transcitosis y un segundo dominio de administración que se une a una molécula de tráfico lisosómico. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en la reivindicación 52 original de la solicitud PCT.

- 1.3** La reivindicación 1 se modifica para especificar un promotor TTR operativamente unido a un ácido nucleico que codifica una proteína terapéutica multidominio. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en el párrafo [0141] de la solicitud PCT.
- 1.4** La reivindicación 1 se modifica para especificar que el primer dominio de administración es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático está unido al extremo carboxi del dominio VL del scFv. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en la reivindicación 36 original de la solicitud PCT.
- 1.5** La reivindicación 1 se modifica para especificar que el segundo dominio de administración se une a CD63. Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en las reivindicaciones originales 24 y 53 de la solicitud PCT.
- 1.6** La reivindicación 1 se modifica para especificar que el dominio enzimático comprende la secuencia que se expone como SEQ ID NO: 1 o una porción biológicamente activa de la misma que comprende actividad alfa-glucosidasa (GAA). Esta modificación se encuentra sustentada, por ejemplo, en la reivindicación 39 original y el párrafo [0016] de la solicitud PCT.
- 1.7** Se adicionaron las nuevas reivindicaciones 9, 10, 11 y 12. El sustento para estas nuevas reivindicaciones se encuentra, por ejemplo, en la reivindicación 41 original, la reivindicación 43 original, la reivindicación 49 original, y la reivindicación 50 original de la solicitud PCT, respectivamente.
- 1.8** Se modifican las demás reivindicaciones de acuerdo con las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 1, con el fin de dar mayor claridad o coherencia a la materia a proteger y corregir errores tipográficos menores.
- 1.9** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 4, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 22 y 23.
- 1.10** 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.

2. 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**.

3. 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:

3.1 El examinador ha indicado *"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 este respecto, el solicitante respetuosamente desea manifestar que no se encuentra de acuerdo con dicha objeción. Sin embargo, y sólo con el fin de acelerar el procedimiento y sin aceptar ningún motivo de rechazo, se modifica la reivindicación 1 para especificar que: (1) el primer dominio de administración se une al receptor de transferrina humano (hTfR) y **es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático se une de forma covalente o no covalente a un extremo carboxi de un dominio VL del scFv anti-hTfR**, (2) el segundo dominio de administración comprende un **anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD63**, y (3) el dominio enzimático **comprende la secuencia que se expone como la SEQ ID NO: 1 o una porción biológicamente activa de la misma que comprende actividad alfa-glucosidasa (GAA)**.

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].

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].

Además, la reivindicación 1 se modifica para incluir elementos estructurales adicionales especificando que el polinucleótido está operativamente unido a un promotor TTR, y el polinucleótido está en un vector viral adecuado para un método de administración dirigido al hígado.

En consecuencia, el solicitante sostiene respetuosamente que cada dominio de administración está específicamente definido y limitado a estructuras específicas en las reivindicaciones, y el dominio enzimático está limitado a una secuencia específica y es claro. En consecuencia, se solicita amablemente que sea retirado dicho rechazo.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dieciocho (18) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

El examinador ha indicado "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 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 (...)".

En este respecto, el solicitante respetuosamente desea manifestar que no se encuentra de acuerdo con dicha objeción. Sin embargo, y sólo con el fin de acelerar el procedimiento y sin aceptar ningún motivo de rechazo, la reivindicación 1 se modifica para especificar un polinucleótido que codifica una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio de administración que se une a un efector de transcitosis, un segundo dominio de administración que se une a una molécula de tráfico lisosómico y un dominio enzimático, en donde: el polinucleótido está unido operativamente a un promotor TTR; el primer dominio de administración se une al receptor de transferrina humano (hTfR) y es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático está

unido de forma covalente o no covalente a un extremo carboxi de un dominio VL del scFv anti-hTfR; el segundo dominio de administración comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD63; el dominio enzimático comprende la secuencia que se expone como la SEQ ID NO: 1 o una porción biológicamente activa de la misma que comprende actividad alfa-glucosidasa (GAA); y el polinucleótido está en un vector viral adecuado para un método de administración dirigido al hígado.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar que el examinador se encuentra equivocado con la afirmación que realiza sobre la descripción, ya que la proteína reclamada se encuentra divulgada de manera suficientemente clara y completa en el capítulo descriptivo tal como se presentó.

Dicha divulgación está soportada además por ejemplos de trabajo que muestran la eficacia de tales proteínas. Como se muestra en el Ejemplo 10 y la Figura 1F, se generaron y expresaron proteínas terapéuticas multidominio que comprenden el primer y segundo dominio de administración como en las reivindicaciones modificadas, y se confirmó su unión a CD63. En la presente solicitud también se proporcionan numerosos datos sobre el efecto de incluir un dominio de entrega de unión a CD63. Por ejemplo, en el Ejemplo 2, se compararon la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV y la GAA administrada por AAV en el tratamiento de un modelo de ratón con enfermedad de Pompe. Los resultados, que se muestran en la Figura 2, muestran que la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63scFv::GAA reduce el glucógeno a niveles de tipo salvaje en el músculo esquelético al reemplazar la actividad GAA lisosomal, a diferencia de la GAA sola. El tratamiento con la proteína terapéutica multidominio resultó en una reducción mucho mayor del glucógeno almacenado en comparación con la enzima de reemplazo GAA de dominio único (ver Figuras 3-4) y (Véase también el Ejemplo 5 y el párrafo [0233]).

Como se muestra en el Ejemplo 4, la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV también dio como resultado niveles consistentemente más altos de GAA en suero que la GAA administrada por AAV sin el dominio de administración anti-hCD63 a pesar de que el ARN correspondiente se expresa en niveles más bajos (véanse las Figuras 7A, 7C). Como se muestra en el Ejemplo 8, a niveles séricos comparables, la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV fue más eficaz que la GAA administrada por AAV (véanse las Figuras 11 y 12). Sorprendentemente, la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA

administrada por AAV redujo el almacenamiento de glucógeno en el tejido del SNC, como se muestra en el Ejemplo 9 (véanse las Figuras 14A, 14B).

Por lo tanto, está claro que existe una amplia evidencia técnica en la solicitud presentada en relación con las proteínas reclamadas, y por lo cual, se solicita amablemente que sea retirado dicho rechazo.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 25 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 en los documentos citados por el examinador.**

Las reivindicaciones modificadas se dirigen a un polinucleótido que codifica una proteína terapéutica multidominio que comprende un **primer dominio de administración que se une a un efector de transcitosis, un segundo dominio de administración que se une a una molécula de tráfico lisosómico** y un dominio enzimático, en donde: el polinucleótido está unido operativamente a un promotor de TTR; **el primer dominio de administración se une al receptor de transferrina humana (hTfR)** y es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático está unido de forma covalente o no covalente a un extremo carboxi de un dominio VL del scFv anti-hTfR; **el segundo dominio de**

administración comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que **se une a CD63**; el **dominio enzimático comprende la secuencia que se expone como la SEQ ID NO: 1 o una porción biológicamente activa de la misma que comprende actividad alfa-glucosidasa (GAA)**; y el polinucleótido está en un vector viral adecuado para un método de administración dirigido al hígado. Dichos polinucleótidos se pueden usar, por ejemplo, en un método de administración dirigido al hígado suficiente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína terapéutica multidominio al sistema nervioso central (SNC) de un sujeto y reducir la acumulación de glucógeno en el SNC del sujeto.

La cuestión no es si el experto podría haber llegado a la presente invención adaptando o modificando el estado de la técnica más cercano, sino si lo **habría hecho** porque el estado de la técnica proporcionaba motivación para hacerlo con la expectativa de alguna mejora o ventaja. Ninguna de las referencias citadas enseña o sugiere una proteína terapéutica multidominio que comprenda un primer y un segundo dominio de administración, uno de los cuales se une a hTfR y el otro se une a CD63, y un dominio enzimático que comprende actividad GAA. Además, no hay explicación de por qué un experto en la técnica, cuando se enfrenta al supuesto problema técnico, modificaría D1 o D2 como se propone para crear dicha proteína terapéutica multidominio.

El examinador indica que D1 supuestamente revela anticuerpos biespecíficos, pero los anticuerpos específicos no se dirigen a los primer y segundo dominios de administración como en las presentes reivindicaciones. Más bien, D1 describe anticuerpos biespecíficos que se unen a TfR y BACE1. Sin embargo, en D1, el sitio de unión al antígeno que se une al antígeno cerebral o BACE1 es *la carga terapéutica*, y no hay ningún dominio enzimático adicional. Por ejemplo, el párrafo [0079] de D1 describe que BACE1 es una enzima que produce beta-amiloide, y los anticuerpos anti-BACE1 son para inhibir la actividad enzimática de BACE1 (por ejemplo, para reducir la beta-amiloide) (Ver también los párrafos [0082]-[0083] y [00107] de D1). En ninguna parte de D1 se enseña ni se sugiere utilizar dos dominios de administración separados en combinación con un dominio enzimático.

De manera similar, D2 no describe un polinucleótido que codifique una proteína terapéutica multidominio que tenga múltiples dominios de administración, que se unan tanto al receptor de transferrina como a CD63. Además, D2 no describe el uso de un polinucleótido para reducir el glucógeno en el SNC de un sujeto. No sería obvio para un experto llegar a un polinucleótido que codifica una proteína terapéutica **multidominio** con **al menos dos dominios de unión específicos** que incluyen un anticuerpo anti-

CD63 o un fragmento de unión a antígeno del mismo y un scFv anti-hTfR con las características estructurales proporcionadas en las presentes reivindicaciones para reducir el glucógeno en el SNC de un sujeto.

Además, tanto D1 como D2 enseñan que las composiciones descritas en ellos funcionan para el propósito previsto: entregar carga al cerebro en el caso de D1 y entregar GAA a los lisosomas de las células musculares en el caso de D2. No hay ninguna deficiencia identificada en ninguna de las referencias citadas que hubiera incitado a un experto en la técnica a elaborar una proteína terapéutica multidominio más complicada cuando se reconoció que las descritas en D1 y D2 ya funcionaban para el propósito previsto y resolvían los problemas identificados en esas referencias. En consecuencia, un experto en la técnica no habría combinado las referencias citadas para llegar a la invención reclamada sin un análisis *ex post facto* inadecuado.

Al indicar que existe una motivación para combinar D2 con D1, el examinador indica que D2 enseña proteínas terapéuticas multidominio con estructuras iguales a las de las Figuras 1A-1F en la presente solicitud. Sin embargo, esto es incorrecto. D1 solo describe las proteínas terapéuticas multidominio en los paneles A-F en la Figura 1A de la presente solicitud, cada uno de los cuales incluye **solo un dominio de administración**. Ninguna de las figuras de la presente solicitud que describen proteínas terapéuticas multidominio que comprenden **dos dominios de administración** están incluidas en D2. De hecho, en ninguna parte D2 describe tales proteínas terapéuticas multidominio que comprendan dos dominios de administración. El examinador también indica que D2 revela TfR y CD63 como efectores de internalización. Si bien esto es cierto, las revela como opciones separadas, no en combinación. En ninguna parte D2 sugiere proteínas de dominio terapéutico multidominio que comprendan dos dominios de administración dirigidos a cada uno de ellos juntos.

El examinador afirma que no hay evidencia de que un segundo dominio de entrega que se une a CD63 proporcione una proteína terapéutica multidominio con algún efecto técnico diferente del ya proporcionado por D1, porque los dominios de entrega que se unen a TfR se pueden usar para transportar biomoléculas como GAA a través de la barrera hematoencefálica. El examinador indica que no hay evidencia de un efecto técnico asociado con la inclusión de un dominio de unión a CD63.

El solicitante respetuosamente desea manifestar su desacuerdo ya que, cada dominio de administración en las proteínas terapéuticas multidominio reclamadas tiene un propósito diferente. Como se especifica en la reivindicación 1 modificada, el primer

dominio de administración se une a un efector de transcitosis (hTfR) y el segundo dominio de administración se une a una molécula de tráfico lisosómico (CD63). El factor de transcitosis tiene como objetivo facilitar el transporte transcelular de la proteína, como se explica en el párrafo [0071]. La molécula de tráfico lisosómico sirve para la endocitosis y el tráfico hacia el lisosoma dentro de una célula, como se explica en el párrafo [0008]. Su función es facilitar la entrega de la carga enzimática de la proteína terapéutica multidominio (GAA) a los lisosomas para que pueda reemplazar la actividad lisosomal defectuosa de GAA en la enfermedad de Pompe (Véanse, por ejemplo, los párrafos [0058], [0117] y [0119]).

Además, los ejemplos de trabajo en la solicitud presentada incluyen evidencia extensa de un efecto técnico asociado con el dominio de entrega de unión a CD63. Por ejemplo, en el Ejemplo 2, se compararon la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV y la GAA administrada por AAV en el tratamiento de un modelo de ratón con enfermedad de Pompe. Los resultados, que se muestran en la Figura 2, muestran que la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63scFv::GAA reduce el glucógeno a niveles de tipo salvaje en el músculo esquelético al reemplazar la actividad GAA lisosomal, a diferencia de la GAA sola. El tratamiento con la proteína terapéutica multidominio resultó en una reducción mucho mayor del glucógeno almacenado en comparación con la enzima de reemplazo GAA de dominio único (ver Figuras 3-4). Véase también el Ejemplo 5 y el párrafo [0233]. Como se muestra en el Ejemplo 4, la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV también dio como resultado niveles consistentemente más altos de GAA en suero que la GAA administrada por AAV sin el dominio de administración anti-hCD63 a pesar de que el ARN correspondiente se expresa en niveles más bajos (véanse las Figuras 7A, 7C). Como se muestra en el Ejemplo 8, a niveles séricos comparables, la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV fue más eficaz que la GAA administrada por AAV (véanse las Figuras 11 y 12). Sorprendentemente, la proteína terapéutica multidominio anti-hCD63:GAA administrada por AAV también tuvo un efecto en la reducción del almacenamiento de glucógeno en el tejido del SNC, como se muestra en el Ejemplo 9 (véanse las Figuras 14A, 14B). Aunque D2 describe CD63 como dominio de administración, no informa efectos en el tejido del SNC.

Por lo tanto, está claro que existe amplia evidencia en la solicitud tal como fue presentada de un efecto técnico asociado con la inclusión de un dominio de unión a CD63.

En vista de lo anterior, sólo a través de una reconstrucción *retrospectiva* inadecuada se podría concluir que un experto combinaría los elementos de D1 y D2 para llegar a la presente invención y a las ventajas proporcionadas por la presente invención.

En consecuencia, el solicitante sostiene respetuosamente que las reivindicaciones modificadas son inventivas y que este rechazo debe retirarse.

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 18, 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.

6. 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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 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. Un polinucleótido que codifica una proteína terapéutica multidominio que comprende un primer dominio de administración que se une a un efector de transcitosis, un segundo dominio de administración que se une a una molécula de tráfico lisosómico, y un dominio enzimático, en donde:
el polinucleótido está operativamente unido a un promotor TTR;
el primer dominio de administración se une al receptor de transferrina humana (hTfR) y es un scFv anti-hTfR, y el dominio enzimático se une de forma covalente o no covalente a un extremo carboxi de un dominio VL del scFv anti-hTfR;
el segundo dominio de administración comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a CD63;
el dominio enzimático comprende la secuencia de aminoácidos que se expone como la SEQ ID NO.: 1 o una porción biológicamente activa de la misma que comprende actividad alfa-glucosidasa (GAA); y
el polinucleótido está en un vector viral adecuado para un método de administración dirigido al hígado.
2. El polinucleótido de la reivindicación 1, en donde el segundo dominio de administración comprende un mediocuerpo.
3. El polinucleótido de la reivindicación 1, en donde el segundo dominio de administración comprende un scFv.
4. El polinucleótido de la reivindicación 3, en donde al menos un scFv se fusiona a un Fc.
5. El polinucleótido de la reivindicación 4, en donde el Fc comprende un isotipo de IgG4 humana de tipo silvestre, o derivado de este.

6. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde la proteína terapéutica multidominio comprende el scFv anti-hTfR, y un scFv anti-hCD63.
7. El polinucleótido de la reivindicación 6, en donde tanto el scFv anti-hTfR y el scFv anti-hCD63 están unidos, en sus extremos carboxi, a una sola enzima GAA.
8. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el segundo dominio de administración se une al extremo N del dominio VH del scFv anti-hTfR.
9. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la proteína terapéutica multidominio comprende no más de dos dominios de administración.
10. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde cada uno del primer y segundo dominios de administración se une covalentemente al dominio enzimático.
11. El polinucleótido de la reivindicación 9 o 10, en donde la proteína terapéutica multidominio comprende no más de dos dominios de administración, en donde el primer y el segundo dominio de administración comprenden cada uno un scFv.
12. El polinucleótido de la reivindicación 11, en donde tanto el primer como el segundo scFv se unen covalentemente a un dominio enzimático.
13. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polinucleótido comprende además una secuencia de ácido nucleico de virus y una secuencia de ácido nucleico dirigida al locus.
14. El polinucleótido de la reivindicación 13, en donde la secuencia de ácido nucleico de virus es una secuencia de ácido nucleico de virus adeno-asociado (AAV), y en donde la secuencia de ácido nucleico de AAV comprende una secuencia repetida de extremo interna.
15. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polinucleótido comprende además una secuencia de ácido nucleico de virus y una

secuencia de ácido nucleico dirigida al locus, en donde la secuencia de ácido nucleico de virus es una secuencia de ácido nucleico de virus adenoasociado (AAV) que comprende una secuencia repetida de extremo interna que comprende la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7, o ambas.

16. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polinucleótido 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.

17. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el vector viral se selecciona del grupo que consiste en un retrovirus, un adenovirus, un virus del herpes simple, un poxvirus, una vaccinia virus, un lentivirus, y un virus adenoasociado.

18. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el vector viral es un vector AAV9, un vector Anc80, un vector de quimera AAV2/8, 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: 23-229450

Fecha: 20/11/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 896325

CUS: 288921752

Patente PCT

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

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
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,325,500	\$ 1,325,500
TOTAL					\$ 1,521,500