

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-011137- -00010-0000

Fecha: 2015-06-17 16:04:19 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios 7

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO DE TNF-ALFA CON UNIÓN A FcRn INCREMENTADA".-Clase C07K 16/24.-Expediente número 14-011.137.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de marzo de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2580** en relación con la Excepción a la Patentabilidad, las Reivindicaciones Relativas a un Uso, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa y que muestran una unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), las cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nuevas Reivindicaciones 1 y 2:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 1 y 2 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 3 y 4:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 10 y 11 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 5:** corresponde a la reivindicación 13 del capítulo actualmente presentado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **3 a 9, 12, 14 y 15** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 5 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa con unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), las cuales son objeto de la presente solicitud y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"En la reivindicación 1, la cual se refiere a mutaciones en la porción de unión al receptor Fc, es necesario indicar el número de identificación de la secuencia (SEQ ID NO.) correspondiente donde se han llevado a cabo las mutaciones".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito señalar que la nueva reivindicación 1 describe claramente las mutaciones en la porción de unión al receptor Fc al incluir las exactas posiciones en la cadena de aminoácidos donde se cambió la porción del receptor Fc en el anticuerpo. En este sentido, no es relevante indicar las posiciones iniciales –al referirse a la secuencia completa de la cadena- de la porción. En realidad, lo esencial es definir los residuos que fueron alterados y los cuales contribuyen de manera exclusiva al efecto técnico mejorado.

Por lo tanto, me permito manifestar a ese Despacho que una especificación de la secuencia exacta de aminoácidos para dicha porción Fc del anticuerpo resultaría una restricción injusta, toda vez que, variando ligeramente dicha secuencia, un tercero podría aprovechar impunemente el desarrollo realizado por el solicitante.

Por todo lo anterior, atentamente me permito señalar que la nueva reivindicación 1 es totalmente clara y concisa al reclamar la proteína de unión a TNF-alfa y solicitar que la objeción frente a la definición de la porción de unión al receptor Fc neonatal sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 3 – 5 reclaman una proteína de unión antígeno en términos de la vía de administración y del número de dosis, lo cual corresponde a un régimen de administración exceptuado de patentabilidad. Se aclara que la dosis (elemento propio de un método de tratamiento) es una característica intrínseca que se deriva de la ventana terapéutica del compuesto activo y no constituye una característica técnica del compuesto reclamado".*

Ante la anterior objeción, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 3 a 5 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio que aquí se adjunta.

- *"Las reivindicaciones 6, 8 – 9 no mencionan alguna característica técnica de la invención puesto que están redactadas en términos de un resultado a alcanzar. Se sugiere reemplazar por las características técnicas responsables de dichos efectos".*

Similarmente, me permito reiterar que, de acuerdo al numeral 3.1. del presente memorial, las reivindicaciones 6 a 9 fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

- *"Un polinucleótido debe caracterizarse a partir de su secuencia de nucleótidos completa reconocida por un número de identificación SEQ ID NO, y no por el polipéptido que codifica (reivindicación 14)".*

Frente a dicho señalamiento, me permito señalar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 14 también fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio que aquí se adjunta.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa con una unión incrementada al receptor FcRn, dado que se define el anticuerpo a través de las específicas secuencias para sus 6 CDRs y las específicas mutaciones en la porción Fc, y por lo tanto, se define la invención a través de sus características técnicas esenciales estructurales. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD.

A este respecto, el señor Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 3 a 5 y 7 no sería patentable al referirse a modos de administración, los cuales corresponden a métodos de tratamiento en humanos, de acuerdo con el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/2000.

Similarmente, el señor Examinador afirma que el objeto de la reivindicación 15 tampoco sería patentable puesto que hace referencia a una célula hospedera que no está definida en términos de una "línea celular".

Ante dichas objeciones, me permito aclarar que las reivindicaciones 3 a 7 y 15 han sido eliminadas y no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio, de acuerdo a lo expuesto en el numeral 3.1 del presente memorial.

En este sentido, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS O SEGUNDOS USOS.

Por otra parte, el Señor Examinador establece que la reivindicación 12 hace referencia a un uso de administración con metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide, por lo que se considera que dicha reivindicación no es patentable de acuerdo a los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486/2000.

Tomando en consideración la anterior objeción, me permito aclarar que, de acuerdo con las modificaciones expuestas en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 12 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

6. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentada carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO 2009/083246 (D1)** y **Dall'Acqua, W. Kiener, P. y Wu, H. "Properties of Human IgG1s Engineered for Enhanced Binding to the Neonatal Fc Receptor (FcRn)", 2006. (D2)**, siendo D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en dichas reivindicación.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en el efecto que la sustitución triple 252Y/254T/256E le confiere a un anticuerpo en el documento D2, podría incluir dichas sustituciones en la porción de unión a FcRn en el anticuerpo divulgado en el documento D1. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente.

Sin embargo, **sobre la particular objeción de nivel inventivo, me permito señalar que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2, solas o en combinación, de ninguna manera pueden conducir a obtener las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa con las mismas sustituciones de aminoácidos en la porción de unión al receptor FcRn, tal y como se reclama dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

De conformidad con lo que afirma el señor Examinador, el documento D1 es un documento de patente relacionado con variantes del receptor Fc que tienen porciones de unión alteradas al receptor FcRn y, por lo tanto, se comparte un propósito o efecto similar al que se establece con la presente invención.

De acuerdo al análisis del señor Examinador, las proteínas de unión de la presente invención y aquellas del documento D1 difieren únicamente en la secuencia de aminoácidos de la porción Fc del anticuerpo. Específicamente, dicha diferencia en la secuencia de aminoácidos se relaciona con la presencia de 3 mutaciones específicas que consisten en: a) la sustitución de metionina por tirosina en el residuo 252 (M252Y), b) la sustitución de serina por treonina en el residuo 254 (S254T), y c) la sustitución de treonina por ácido glutámico en el residuo 256 (T256E). Dichas mutaciones –también conocidas como mutaciones +YTE– están ligadas a la mejora de la unión al receptor FcRn y/o a la mejora en la vida media del anticuerpo.

Por su parte, el documento D2 corresponde a un artículo científico que describe las implicaciones funcionales de un incremento en la unión de IgG al receptor Fc neonatal. Con relación a la presente invención, el documento D2 discute la introducción de la triple mutación M252Y/S254T/T256E (YTE) en la Porción Fc del anticuerpo humanizado monoclonal del virus sincicial anti-respiratorio.

Ahora, tras la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de dichos documentos, me permito resaltar que, a pesar de divulgar las mismas regiones variables que la proteína de unión a antígeno de la presente invención, la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no serviría para derivar los anticuerpos reclamados con las mismas sustituciones de aminoácidos en la porción de unión al FcRn. Efectivamente, **es evidente que no existe razón alguna que motive a la persona versada en la**

materia a obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

Antes de discutir las consideraciones técnicas frente a los documentos de la anterioridad, me permito resaltar que, a la fecha de prioridad de la presente aplicación, existían un número significativo de técnicas útiles para desarrollar un incremento y mejora en la vida media de anticuerpos. Entre dichas técnicas se incluyen, por ejemplo, la pegilación o unión a la albumina sérica humana para incrementar el tamaño del anticuerpo con el fin de evadir mecanismos que facilitan su eliminación del cuerpo.

Otro mecanismo consiste en la inserción de residuos de histidina en las regiones de cadena variable (CDRs) para genera la unión dependiente de pH y mejorar la recirculación y reciclaje de los anticuerpos. En adición a las anteriores técnicas, un método relevante consiste en introducir mutaciones en la porción Fc del anticuerpo para incrementar su habilidad de unión al receptor FcRn. Frente a los anteriores métodos, me permito señalar que, por lo tanto, la primera selección que debe hacer la persona versada en la materia es escoger dicho método para mutar los residuos en la porción Fc con el fin de intentar incrementar la vida media del anticuerpo.

Una vez la persona versada en la materia haya decidido usar la última técnica, es importante considerar que la región involucrada en la unión al receptor FcRn se encuentra entre los dominios CH2 y CH3 del anticuerpo, la cual es una región que cuenta con más de 216 aminoácidos. Si la persona versada en la materia escogiera hacer una mutación puntual en dicha región del dominio Fc del anticuerpo, dicha persona se enfrentaría ante más de 4500 posibles variantes. No obstante, si la persona versada en la materia decidiera ensayar combinaciones de más de dos o tres o cuatro sustituciones de aminoácidos, los números de las posibles variantes sería desorbitantes.

Consecuentemente, la decisión de llegar a la variante específica y deseada es algo que no corresponde a trabajo de rutina, y por lo tanto, no sería derivable u obvio para la persona versada en la materia.

Ahora bien, concerniente a las enseñanzas del documento D1, la figura 4 de D1 divulga las secuencias para las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo anti-TNF-alfa, las cuales son las mismas para el anticuerpo de la presente invención. Por su parte, la figura 5 de D1 ejemplifica las 6 secuencias de aminoácidos en donde la región variable del anticuerpo anti-TNF, descrita anteriormente, es parte de una cadena pesada completa y tiene ciertas mutaciones introducidas en la región Fc. Las secuencias de dicha figura evidencian las siguientes mutaciones:

- ❖ En el segmento principal de IgG1: 259I/308F y 434S/428L.
- ❖ En el segmento principal de IgG2: 434S y 434S/428L.
- ❖ En el segmento principal del híbrido IgG1/2: 434S y 434S/428L.

De la anterior selección, se puede observar que, a lo largo del documento D1, existe un gran interés por la posición/residuo 434, sólo o en combinación con el residuo 428, al momento de modificar el anticuerpo TNF-alfa. En realidad, no existe enseñanza o sugerencia alguna en el documento D1 sobre mutaciones en los residuos 252, 254 y 256 para los aminoácidos YTE.

Similarmente, la figura 12 de D1 también presenta detalles relacionados con otras variantes del anticuerpo anti-TNF. A este respecto, 12 variantes diferentes fueron desarrolladas y probadas, de las cuales cuatro corresponden con el isotipo IgG1. Asimismo, de estos isotipos, 3 fueron doble mutantes y uno triple mutante: i) V259I/V308F; ii) M428L/N434S; iii) G236R/L328L; y iv) V259I/V308F/M428L. Frente a lo anterior, me permito manifestar que, nuevamente, el documento D1 no divulga información alguna sobre las mutaciones en las posiciones 252Y, 254T y 256E para el anticuerpo anti-TNF.

En correspondencia, **me permito señalar que la persona versada en la materia, al leer o basarse en el documento D1, no podría motivarse para realizar las específicas combinaciones de las mutaciones reclamadas en la presente invención dado que no existe sugerencia o enseñanza alguna para hacerlo en dicho documento.**

En su concepto técnico, el señor Examinador también sugiere que la motivación para aplicar las específicas mutaciones +YTE de la presente invención a los anticuerpo específicos de D1 vendría de la combinación con las enseñanzas del documento D2. Sin embargo, muy respetuosamente me permito señalar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador, la aplicación de dichas mutaciones en los anticuerpos de D1 no se puede realizar de manera obvia ni evidente.

El documento D1, además de revelar información sobre el anticuerpo anti-TNF, divulga datos para un gran número de combinaciones de mutaciones puntuales, dobles y triples en un gran número de moléculas, las cuales incluyen, por ejemplo, un anticuerpo VEGF y un anticuerpo IgE. Adicionalmente, D1 considera los diferentes isotipos de IgG1, IgG2, etc., los cuales "(...) tienen propiedades físicas, biológicas y clínicas únicas (...)".

Ahora, la única mención en D1 sobre las mutaciones +YTE se encuentra en la aplicación a moléculas como Avastin (un anticuerpo VEGF). En este sentido, la figura 6 expone las 4 específicas combinaciones de mutaciones que han sido aplicadas a Avastin. Sin embargo, frente a lo anterior me permito resaltar que las mutaciones muestran que la modificación hecha a la región Fc no tiene un efecto en la habilidad de Avastin para unirse a su objetivo, con la excepción de las mutaciones +YTE, las cuales causan un leve disminución en su habilidad de unión al compararse con el tipo salvaje u otras variantes mutantes.

Con respecto a lo anterior, a pesar de que el efecto se describe como leve, me permito señalar que dicha situación sería preocupante para la persona versada en la materia al momento de decidir y escoger las sustituciones adecuadas para modificar el anticuerpo. **Es más, frente a la idea de tener un efecto menor con dichas mutaciones, la persona versada en la materia se vería motivada a usa otras combinaciones en vez de las aquí reclamadas.**

Ahora, asumiendo que la persona versada en la materia ignore esta leve impredecibilidad en la unión al antígeno de interés y decida considerar de todas formas las mutaciones +YTE, se puede observar en la figura 9 de D1 que dicha triple mutación solo incremento la unión por un factor de 11 veces en lugar de incrementar la unión por un factor de 61 veces, como lo demostraron datos para ciertas variantes de mutaciones dobles. En realidad, otras 23 combinaciones de mutaciones, de acuerdo a D1, resultaron ser mucho más eficientes que las mutaciones +YTE. Lo anterior también se evidencia al evaluar dichas mutaciones en anticuerpos IgE, en donde, según la figura 12c de D1, dicha mutación +YTE mejoró la unión menos de la mitad que las otras mutaciones.

Teniendo en cuenta que las mutaciones +YTE no son las mutaciones óptimas, según D1, para incrementar la unión al receptor FcRn y sabiendo que puede reducir la unión al antígeno, cabe preguntarse ¿por qué la persona versada en la materia estaría motivada a basarse en el documento D2, el cual es un artículo que divulga únicamente dicha mutación?

Es claro, a partir de la información presentada en D1, que las mutaciones parecen ser específicas de acuerdo a los isotipos y al anticuerpo en donde son usadas y, además, que no existen variantes mutantes óptimas. Por lo tanto, **me permito señalar que no es correcto intentar extrapolar dichas mutaciones, que funcionan en un anticuerpo específico, a otro anticuerpo específico, y mucho menos intentar dicha extrapolación en un anticuerpo que se une a un antígeno completamente diferente.**

Inclusive, si la persona versada en la materia asumiera que -a pesar de la información divulgada- una mutación que es efectiva en un anticuerpo pueda funcionar en otro, no existe aun así razón o motivación para escoger la triple mutación +YTE. La persona versada en la materia sabría de antemano que es importante realizar los menores cambios posibles en un anticuerpo, con el propósito de evitar problemas y dificultades relaciones a la inmunogenicidad; por lo tanto, dicha persona preferiría realizar mutaciones puntuales o dobles si es necesario.

A su vez es claro que, según la última página del documento D1, mutaciones dobles -generalmente hablando- funcionan mejor que mutaciones triples; y aun así, decidiendo trabajar con mutaciones triples, la persona versada en la materia se vería motivada a sólo aplicar las mutaciones 259I/308F/428L, las cuales son exclusivamente divulgadas en el documento D1 (Columna 42 línea 67 de D1).

Por su parte, la aplicación de las mutaciones +YTE al anticuerpo VEGF (como se explicó anteriormente, es una acción que reduce la unión al antígeno) no sería aconsejable al momento de desarrollar medicinas con fines terapéuticos. Lo anterior se evidencia con la información revelada en D1, la cual demuestra que, con la adición de +YTE a los anticuerpos IgE y VEGF, el incremento en la unión al receptor FcRn es mucha más bajo que al usar otras variantes mutantes.

Teniendo en cuenta todas las anteriores consideraciones, la persona versada en la materia, comenzando con el documento D1, tendría el conocimiento de que el efecto de las mutaciones específico al anticuerpo donde se aplican y que las +YTE no parece ser mutaciones favorables al aplicarse a otros anticuerpos. En este sentido, al persona versada en la materia simplemente no podría utilizar un documento que no sólo divulga un anticuerpo totalmente diferente (un anticuerpo anti-virus sincial respiratorio) pero tampoco un documento que divulga una única mutación, la cual de antemano se sabe que no es efectiva.

Por lo tanto, me permito señalar que, la persona versada en la materia tampoco podría considerar el documento D2 para obtener de manera obvia las proteínas de unión de la presente invención.

Consecuentemente, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la aplicación de las mutaciones específicas en la secuencia de la porción de unión al receptor FcRn y se evidencia el nivel inventivo de la proteína de unión a TNF-alfa reclamada en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Finalmente, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1 mediante las enseñanzas divulgadas en D2, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el documento D2 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera incluir las mutaciones +YTE en los anticuerpos de D1, y no otro tipo de sustitución en otro residuo o en otro anticuerpo, si existe además una sugerencia una disminución en la capacidad de unión con dicha combinación en el estado del arte previo?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*".

Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichas sustituciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas sustituciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que la aplicación de las mutaciones +YTE resuelve el problema planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar dicha combinación y obtener el mismo efecto técnico.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la combinación de los documentos D1 y D2 la proteína de unión a TNF-alfa, como la considerada en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dicho anticuerpo conservaría el efecto de incrementar y mejorar su vida media, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

7. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa y que muestran una unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la proteína de unión al antígeno TNF-alfa y que muestra una unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), la cual es objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de la página **123** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **5** reivindicaciones;

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa que comprende:
 - i) CDRH1 (SEQ ID NO: 27), CDRH2 (SEQ ID NO: 28), CDRH3 (SEQ ID No: 29), CDRL1 (SEQ ID NO: 30), CDRL2 (SEQ ID NO: 31), y CDRL3 (SEQ ID NO: 32); y
 - ii) una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano que comprende una o más sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano, donde el residuo 252 es una sustitución de Met con Tir, el residuo 254 es una sustitución de Ser con Thr, y el residuo 256 es una sustitución Thr con Glu.
2. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 1, en donde el dominio constante de IgG1 de humano tiene la secuencia de SEQ ID No. 13 antes que se introduzcan las sustituciones de aminoácido.
3. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquier reivindicación precedente, que comprende un dominio constante como el mostrado en SEQ ID No: 7.
4. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo.
5. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquier reivindicación precedente, que comprende la secuencia de la cadena pesada como la que se muestra en SEQ ID No 5 opcionalmente con una secuencia de la cadena ligera como la que se muestra en SEQ ID No: 2.