

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Señores
DENALI THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA Y USOS DE ESTOS.”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/012990.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de enero de 2019.

PRIORIDAD:

US	62/615,914	10 de enero de 2018.
US	62/631,281	15 de febrero de 2018.
US	62/682,639	08 de junio de 2018.
US	62/721,275	22 de agosto 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 30 de abril de 2021 bajo el número NC2021/0005785, 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 obtener compuestos que favorezcan la función efectora sin generar una disminución de reticulocitos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea dímeros de polipéptidos Fc modificados que se unen al TfR.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 30 de abril de 2021 bajo el N° NC2021/0005785.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Debido a lo anterior, esta oficina establece que, el objeto de la reivindicación 20 no es patentable ya que, a pesar de que su preámbulo se refiere a un dímero de polipéptidos Fc modificado, no incluye ninguna característica técnica esencial estructural relativa a dicha molécula, en su lugar, se refiere a la administración de la molécula con el fin de obtener un efecto terapéutico mediante las expresiones: *“en donde una cantidad de reticulocitos disminuida en la medula ósea después de la administración del dímero de polipéptidos Fc modificado (...) luego de la administración de un testigo (...)”*. Por lo tanto, la materia reclamada corresponde realmente a un método para el tratamiento de una afección en un sujeto y, se considera exceptuada de patentabilidad.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“DÍMEROS DE POLIPEPTIDOS FC MODIFICADOS PARA LA UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA”**.

5.2. 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:

Las reivindicaciones 1, 2 y 21 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc modificado o *“un fragmento dimérico de este”*, en donde la expresión *“fragmento dimérico”* contempla cualquier parte de dicho polipéptido no necesariamente funcional como dominio Fc. Además, el polipéptido Fc o la proteína de fusión pretende caracterizarse mediante las expresiones: *“(...) (b) es capaz de unirse a un receptor Fcy (...) y (c) no disminuye considerablemente los reticulocitos in vivo”, “(...) que reducen la unión a (...) cuando se une a TfR” “(...) se puede transportar en forma activa a través de la BHE (...)”, o “(...) que reducen la unión a (...) cuando se une a TfR”* que se consideran resultados a alcanzar y no definen la molécula puesto que, comprenden cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin, sin que, la solicitud haya explorado todos los posibles dímeros de dominios Fc contemplados en el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud, esto se logra, incluyendo las secuencias de aminoácidos de cada uno de los monómeros Fc modificados componentes del dímero y de la proteína de fusión y, eliminando la referencia a fragmentos diméricos.



Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc modificado que comprende: un primer polipéptido Fc con un sitio de unión a TfR y “una o más” modificaciones de aminoácidos y, un segundo polipéptido Fc, que no contiene un sitio de unión a TfR y sin modificar o, menciona que, el sitio de unión a TfR es un dominio CH3 modificado pero, no se suministra ninguna secuencia de referencia para ninguno de los dos polipéptidos Fc y, esto impide establecer la estructura de la molécula; Además, se refieren “una o más” modificaciones, sin que las mismas, se tipifiquen apropiadamente mediante el aminoácido resultante y su posición con respecto a una secuencia de referencia. De acuerdo a lo anterior, la reivindicación contempla un sinnúmero de alternativas estructurales para cada uno de los polipéptidos componentes del dímero, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los polipéptidos explorados, esto se logra caracterizándolos mediante sus secuencias completas de aminoácidos y mediante las modificaciones efectuadas referidas por el aminoácido resultante y su posición con respecto a las secuencias suministradas.

Las reivindicaciones 3 a 6, 8 a 12, 16, 17, 19, 21 y 22 no son claras porque, incluyen los términos: “opcionalmente”, “y/u”, “al menos” o “y/o” que no son limitativos o son imprecisos e impiden establecer el alcance de las estructuras contempladas. Se sugiere al solicitante eliminarlos de las reivindicaciones de manera que pueda precisarse con exactitud la estructura señalada.

La reivindicación 3 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a el sitio de unión a TfR del polipéptido Fc señalando que “comprende cinco, seis, siete ocho o nueve sustituciones en un conjunto de posiciones (...) 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 y 421 (...) además una, dos o tres sustituciones en las posiciones que comprenden 414, 424 y 426 (...)” sin referir las sustituciones mediante el aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia esto impide establecer la estructura resultante, siendo que, la solicitud no ha explorado sustituciones por cualquiera de los 32 aminoácidos naturales existentes en cada una de estas posiciones, ni todas las combinaciones posibles de sustituciones. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos explorados, esto se logra señalando los aminoácidos sustituyentes en cada posición con respecto a una secuencia de referencia del dominio CH3.

Las reivindicaciones 9 y 12 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc modificado en donde el dominio CH3 modificado pretende caracterizarse mediante un porcentaje de identidad de “al menos” 85%, 90% o 95% con respecto a secuencias de referencia, dicha caracterización impide establecer la estructura precisa de las moléculas contempladas, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles dominios CH3 variantes dentro del alcance de la reivindicación que, incluso, pueden resultar no funcionales para la unión a TfR. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los dominios CH3 explorados en la solicitud, esto se logra sustituyendo la referencia a porcentajes de identidad por las secuencias exactas de las variantes contempladas, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 19 no es clara porque, reclama un dímero de polipéptidos Fc modificado que comprende un primer polipéptido Fc con un sitio de unión a TfR y modificaciones de aminoácidos referidas por posiciones y aminoácidos sustituyentes particulares y un



Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

segundo polipéptido Fc con mutaciones referidas también mediante posiciones y aminoácidos sustituyentes; sin embargo, no se refiere la secuencia del sitio de unión a TfR, ni la secuencia de referencia de cada uno de los polipéptidos sobre la que se puedan ubicar las mutaciones señaladas, esto impide establecer la estructura precisa de la molécula reclamada. Lo anterior teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado cualquier posible secuencia para cada uno de los polipéptidos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos explorados en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias de referencia de cada uno de los componentes del dímero.

La reivindicación 21 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a una proteína de fusión Fab-dímero de polipéptidos Fc que comprende: una región variable de anticuerpo que pueda unirse a un antígeno o un fragmento de unión al antígeno de esta, un dímero de polipéptidos Fc modificado que comprende: un primer polipéptido Fc con un sitio de unión a TfR y “una o más” modificaciones de aminoácidos y un segundo polipéptido Fc que no contiene un sitio de unión a TfR y sin modificar pero, no se suministra ninguna secuencia de referencia para ninguno de los dos polipéptidos Fc y, esto impide establecer la estructura de la molécula; Además se refieren “una o más” modificaciones, sin que las mismas, se tipifiquen apropiadamente mediante el aminoácido resultante y su posición con respecto a una secuencia de referencia. De acuerdo a lo anterior, la reivindicación contempla un sinnúmero de alternativas estructurales para cada uno de los polipéptidos componentes del dímero y de la proteína de fusión, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las proteínas de fusión exploradas en la solicitud, esto se logra caracterizando los polipéptidos Fc mediante sus secuencias completas de aminoácidos y mediante las modificaciones efectuadas referidas por el aminoácido resultante y su posición con respecto a las secuencias suministradas.

La reivindicación 22 no es clara porque, refiere a “fragmentos” de las cadenas variables como componentes de la proteína de fusión, sin embargo, la referencia a fragmentos carece de funcionalidad puesto que, contempla un sinnúmero de secuencias desde un único aminoácido pasando por todos los posibles tamaños dependiendo de la región variable, sin que, todas estas moléculas sean funcionales para la unión a un antígeno. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a fragmentos porque dichas moléculas no son funcionales.

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

5.3. 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. Lo anterior debido a que, se reclaman dímeros de polipéptidos Fc modificados y proteínas de fusión que comprenden estos dímeros y un dominio de unión al antígeno, en donde los polipéptidos Fc comprende cualquier estructura modificada; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica para dímeros de polipéptidos Fc que comprenden: a) un primer polipéptido Fc modificado SEQ ID NO: 214 que se une a TfR y un segundo polipéptido Fc SEQ ID NO: 397; b) un primer polipéptido Fc modificado SEQ ID NO: 344 que se une a TfR y un segundo



Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

polipéptido Fc SEQ ID NO: 407; c) un primer polipéptido Fc modificado SEQ ID NO: 202 que se une a TfR y un segundo polipéptido Fc SEQ ID NO: 397 o d) un primer polipéptido Fc modificado SEQ ID NO: 337 que se une a TfR y un segundo polipéptido Fc SEQ ID NO: 407 y para las proteínas de fusión que los comprenden.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de enero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20100093979	“Fc Polypeptides With Novel Fc Ligand Binding Sites”	15 de abril de 2010

D1¹ divulga polipéptidos Fc con nuevos sitios de unión para receptores Fc y sus aplicaciones con propósitos terapéuticos (Pág. 1, Resumen).

7. 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.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0005785 del 30 de abril de 2021) refiere a: “Un dímero de polipéptidos Fc modificado, o un fragmento dimérico de este, que: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un dímero de polipéptidos Fc modificado	Un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) que comprende variantes Fc con función efectora optimizada (Pág.30, Ej. 2, Párr. [0172])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que, el dominio Fc tiene un sitio de unión funcional como ligando para diversos receptores incluyendo el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]). Además, se refiere a regiones Fc optimizadas que provienen de diferentes isotipos como de anticuerpos IgG e IgA que tienen la capacidad de unirse a diferentes receptores de Fc y, menciona que cada región Fc, comprende un dominio CH2 y CH3 (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0170]). D1 señala que, las regiones Fc pueden ser de tipo silvestre o modificadas (Pág. 31, Ej. 3, Párr. [0179]) y que dichas modificaciones incluyen sustituciones en el dominio CH3 (Pág. 14, Párr. [0089]).

¹<https://patents.google.com/patent/US20100093979A1/en?q=US2010093979>

Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. 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 5 (NC2021/0005785 del 30 de abril de 2021) refiere a: “El dímero de polipéptidos Fc modificado de la reivindicación 3 o 4, en donde: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un dímero de polipéptidos Fc modificado que comprende	Un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) que comprende variantes Fc con función efectora optimizada (Pág.30, Ej. 2, Párr. [0172]) el dominio Fc tiene un sitio de unión funcional como ligando para diversos receptores incluyendo el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]) en donde cada región Fc, comprende un dominio CH2 y CH3 (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0170]). las regiones Fc pueden ser de tipo silvestre o modificadas (Pág. 31, Ej. 3, Párr. [0179]) y que dichas modificaciones incluyen sustituciones en el dominio CH3 (Pág. 14, Párr. [0089]).
Un primer polipéptido que se une a TfR con una o más modificaciones en el dominio CH3 que comprende Trp 388 y	
Un segundo polipéptido Fc sin modificar	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) que comprende variantes Fc con función efectora optimizada (Pág.30, Ej. 2, Párr. [0172]), en donde el dominio Fc tiene un sitio de unión funcional como ligando para diversos receptores incluyendo el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]) y cada región Fc, comprende un dominio CH2 y CH3 (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0170]). Las regiones Fc pueden ser de tipo silvestre o modificadas (Pág. 31, Ej. 3, Párr. [0179]) y, dichas modificaciones incluyen sustituciones en el dominio CH3 (Pág. 14, Párr. [0089]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y el dímero de polipéptidos Fc divulgado en el documento D1, consiste en que el dímero de la solicitud comprende un triptófano en posición 388 de un dominio CH3

No se evidencia un efecto técnico asociado a un dímero de polipéptidos Fc que comprenda dicho residuo de aminoácido puesto que, la solicitud no menciona una secuencia de referencia para el dominio CH3 ni refiere el tipo de numeración empleado para referir dicha modificación por lo que, no es posible establecer la posición de residuo modificado y/o la estructura resultante y, por lo tanto, no pueden asociarse las pruebas técnicas para los dímeros de polipéptidos Fc evaluados en el capítulo descriptivo que se refieren mediante estructuras específicas con la molécula como se reivindica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el dímero de polipéptidos Fc conocido en D1 con el fin de obtener un dímero alternativo?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a residuos a modificar en el dominio CH3 de una región Fc de IgG1 que pueden contribuir a la unión mejorada a los receptores de Fc, dichas modificaciones contemplan la inserción de ácido glutámico y leucina entre las posiciones 386 a 387 de según la numeración EU de una IgG. Además, menciona que, pueden realizarse modificaciones individuales o combinadas de acuerdo con la Tabla 1

Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

dentro de las cuales se incluye un residuo de triptófano en la posición 381 EU de una IgG equivalente a la posición 383 EU de una IgA (Pág. 31, Párrs. [0176-0177] y Tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia de acuerdo a lo sugerido en D1, estaría motivada a incluir residuos de triptófano en los residuos implicados en la unión a un receptor de un polipéptido Fc allí mencionados, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los polipéptidos Fc de la invención pueden estar fusionados o conjugados a otros polipéptidos por ejemplo a una región Fab (Pág. 13, Párr. [0086]) y, se refiere, a composiciones farmacéuticas de uno o más ingredientes terapéuticamente activos de polipéptido Fc en conjunto con portadores, excipientes o estabilizadores (Pág. 23, Párr. [0131]).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 17, 21, 22 y 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al dímero de polipéptidos Fc de la reivindicación 5, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20100093979	1 a 4	Novedad
		5 a 17, 21, 22 y 24	Nivel inventivo

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.

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.

Marcia Ramírez D.



Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009827		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/012990		10 de enero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
10/01/2018				X					
Solicitante									
DENALI THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 19 y 21 a 24
Palabras clave utilizadas	FC DIMER, FC VARIANT, MODIFIED FC, W388, TRP 388, TRANSFERRIN RECEPTOR, TFR.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61P 25/00, A61P 25/28, A61P 35/02, A61K 39/00, A61K 39/395

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 EPO	US2010093979	15/04/2010	1 a 4 5 a 17, 21, 22 y 24	(Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]), (Pág.30, Ej. 2, Párr. [0172]), (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]), (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0170]), (Pág. 31, Ej. 3, Párr. [0179]), (Pág. 14, Párr. [0089]), (Pág. 31, Párrs. [0176-0177] y Tabla 1), (Pág. 13, Párr. [0086]), (Pág. 23, Párr. [0131]).	X Y
	Moelleken, J.	2018	-	-	A
	Niewoehner, J.	2014	-	-	
	Liu, H.	2017	-	-	
	Ha, J. H.	2016	-	-	
STN					
Patent Lens	US20150307628	29/10/2015	-	-	A
	US20140066599	11/07/2013	-	-	
	WO2012106587	09/08/2012	-	-	
	US20170226189	10/08/2017	-	-	
	US20140079689	20/03/2014	-	-	
	US20160168213	16/06/2016	-	-	
PatBase	US2016168247	25/06/2015	-	-	A
	US2016008485	14/01/2016	-	-	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Moelleken, J., Bujotzek, A., Brady, K., Singer, T., Ebeling, M., Iglesias, A., & Freskgård, P. O. (2018). Brain Shuttle Antibody for Alzheimer's Disease with			

Oficio N° 7932 de 25 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Attenuated Peripheral Effector Function due to an Inverted Binding Mode. Cell reports, 22(1), 149–162. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.019
O	Niewoehner, J., Bohrmann, B., Collin, L., Urich, E., Sade, H., Maier, P., Rueger, P., Stracke, J. O., Lau, W., Tissot, A. C., Loetscher, H., Ghosh, A., & Freskgård, P. O. (2014). Increased brain penetration and potency of a therapeutic antibody using a monovalent molecular shuttle. Neuron, 81(1), 49–60. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.061
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	Liu, H., Saxena, A., Sidhu, S. S., & Wu, D. (2017). Fc Engineering for Developing Therapeutic Bispecific Antibodies and Novel Scaffolds. Frontiers in immunology, 8, 38. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00038
	Ha, J. H., Kim, J. E., & Kim, Y. S. (2016). Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology: From Design to Applications in Therapeutic Antibodies and Proteins. Frontiers in immunology, 7, 394. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00394
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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: (15/05/2022)	