

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Señores
DENALI THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS FC MODIFICADOS PARA LA UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA”

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 06 de octubre de 2022 bajo el número NC2020/0009827, 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 06 de octubre de 2022 bajo el N° NC2020/0009827.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0009827 06 de octubre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “DÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS FC MODIFICADOS PARA LA UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA”.

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:

Las reivindicaciones 1 y 2 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 incluso, moléculas que consistan en una única de estas mutaciones que, evidentemente no son funcionales como dominios Fc. Así mismo, señala que, las posiciones 387 y 416 del dominio CH3 del dímero pueden comprender cualquier “*aminoácido ácido*” y, dicha expresión, además de ser redundante es ambigua puesto que, puede referirse a cualquier residuo dado que, por su estructura bioquímica todos los aminoácidos tienen un grupo ácido carboxílico. Lo anterior teniendo en cuenta que, la solicitud no ha 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, eliminando la referencia a fragmentos diméricos y, señalando que, los aminoácidos referidos como de tipo ácido corresponderían al ácido aspártico y al ácido glutámico.

Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc que comprende entre una a cuatro mutaciones y, únicamente refiere las posiciones posibles para las mismas, pero, no señala las opciones de aminoácidos para cada posición, ni refiere, el tipo de sistema de numeración empleado en la nomenclatura de las mismas. Lo anterior, teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado cualquier tipo de modificación en dichas posiciones sino únicamente sustituciones por residuos específicos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones exploradas, esto se logra refiriendo de manera precisa el sistema de numeración empleado y los posibles aminoácidos presentes en cada una de las posiciones referidas.

Las reivindicaciones 2, 8, 10, 12, 16, 19, 21, 22 y 23 no son claras porque, incluyen los términos: “*una o más*” o “*y/o*” que no son limitativos 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 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 puede unirse a un antígeno, 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 sin modificar que no contiene un sitio de unión a TfR y, señala que, las posiciones 387 y 416 del dominio CH3

Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

del dominio modificado pueden comprender cualquier “aminoácido ácido” y, dicha expresión, además de ser redundante es ambigua puesto que, puede referirse a cualquier residuo dado que, por su estructura bioquímica todos los aminoácidos un grupo ácido carboxílico. Lo anterior teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado todas las posibles proteínas de fusión dímeros de dominios Fc contemplados en el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las proteínas de fusión exploradas en la solicitud, esto se logra señalando en la reivindicación que, los aminoácidos mencionados como de tipo ácido corresponderían al ácido aspártico y al ácido glutámico.

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.

Lo anterior debido a que, se reclaman dímeros de polipéptidos Fc modificados en una o más posiciones por aminoácidos ácidos y proteínas de fusión que comprenden los dímeros y un dominio de unión al antígeno; 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 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.

5. 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
D2	WO2012032080	“Stabilised human Fc”	15 de marzo de 2012

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

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



Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

D2² divulga un método para preparar una IgG humana con mutaciones puntuales o combinaciones de mutaciones puntuales en su dominio Fc que confieren mayor estabilidad (Pág. 1, 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.

6.1. 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 (NC2020/0009827 del 06 de octubre de 2022) se 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 fragmento dimérico que: (a) comprende un dominio CH3 modificado que comprende:	Un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) con un sitio de unión funcional como ligando para el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]) 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])
una posición seleccionada de las siguientes: la posición 386 es Leu, Thr, His o Pro; la posición 387 es un aminoácido ácido; la posición 416 es un aminoácido ácido	el polipéptido FC puede comprender una inserción entre las posiciones 386 y 387 que es una Leucina de acuerdo con la numeración EU (Pág. 49, Reiv. 20)

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

Adicionalmente, D1 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]).

Además, D1 menciona que, los polipéptidos Fc multiméricos han sido diseñados para ser unidos a Fabs mediante enlaces tioester en los residuos de cisteínas de las bisagras (Pág. 27, Párr. [0162]) y refiere composiciones que comprenden los anticuerpos y las fusiones Fc modificadas acá descritas (Pág. 4, Párr. [0021]), así como los ácidos nucleicos que codifican estos polipéptidos (Pág. 17, Párr. [0101]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8, 15, 19, 20, 27 y 28 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

²<https://patents.google.com/patent/WO2012032080A1/en?q=WO+2012032080>



Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

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 11 (NC2020/0009827 del 06 de octubre de 2022) se refiere a: *“El dímero de polipéptidos Fc modificado de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, 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	D2
un fragmento dimérico que: (a) comprende un dominio CH3 modificado que comprende: una posición seleccionada de las siguientes: la posición 386 es Leu, Thr, His o Pro; la posición 387 es un aminoácido ácido; la posición 416 es un aminoácido ácido	Un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) con un sitio de unión funcional como ligando para el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]) 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]) el polipéptido FC puede comprender una inserción entre las posiciones 386 y 387 que es una Leucina de acuerdo con la numeración EU (Pág. 49, Reiv. 20)	Un método para preparar mutantes de los dominios CH2/CH3 de la región Fc con mejor afinidad al antígeno con al menos una mutación puntual (Pág. 74, Reiv. 23)
Que comprende además una sustitución en la posición 380, 391, 392 y 415 y comprende los aminoácidos 111-217 de la SEQ ID NO: 4	No se menciona	En donde la mutación es K392R y en donde la variante es derivada o idéntica a cualquier variante natural humana como la SEQ ID NO: 1 (Pág. 74, Reiv. 23)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11, ya que divulga un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) con un sitio de unión funcional como ligando para el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]) en donde 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]) y, el polipéptido Fc, puede comprender una inserción entre las posiciones 386 y 387 que es una Leucina de acuerdo con la numeración EU (Pág. 49, Reiv. 20).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 11 y el dímero divulgado en D1, consiste en que la solicitud menciona que el CH3 modificado comprende además una mutación cualquiera en las posiciones 380, 391, 392 o 415 y tiene la SEQ ID NO. 4.

No se evidencia un efecto técnico asociado a incluir cualquier mutación adicional en cualquiera de las posiciones señaladas porque, la solicitud únicamente presenta pruebas técnicas para regiones CH3 modificadas con sustituciones específicas en dichas posiciones; además, varias de las secuencias suministradas no comprenden las estructuras con las mutaciones ya que, por ejemplo, la SEQ ID NO: 4 se refiere a una región del dominio CH3 que es idéntica a la secuencia del dominio Fc natural. Teniendo en cuenta lo anterior, no es posible asociar las pruebas técnicas divulgadas en la descripción que corresponden a estructuras de dominios CH3 con mutaciones específicas con cualquiera de las posibles regiones Fc incluidas en alcance de la reivindicación.

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



Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Sin embargo, un método para preparar mutantes de los dominios CH2/CH3 de la región Fc con mejor afinidad al antígeno con al menos una mutación puntual (Pág. 74, Reiv. 23), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña que, la mutación es K392R y, señala que, la variante es derivada o idéntica a cualquier variante natural humana que comprende la SEQ ID NO: 1 (Pág. 74, Reiv. 23), en donde dicha secuencia es 100% idéntica entre sus aminoácidos 111 a 159 a la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento N° 1 subrayado en rojo.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_4      -----APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  54
WO_2012_032080_A1_1  TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  60
                      *****

SEQ_ID_NO_4      HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  114
WO_2012_032080_A1_1  HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  120
                      *****

SEQ_ID_NO_4      EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVGYSKTPPVLDSDGSF  174
WO_2012_032080_A1_1  EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF  180
                      *****

SEQ_ID_NO_4      FLYSKLTVAKSTWQQGVWFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  217
WO_2012_032080_A1_1  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  223
                      *****
```

Alineamiento N° 1. Entre la SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la SEQ ID NO: 1 del documento D2. Se evidencia un 100% de identidad y cobertura entre las posiciones 111 a 159 como se resalta en rojo.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una mutación en la región CH3 como la referida en el documento D2, en el dímero de Fc referido en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 señala que, las variantes de dominios Fc pueden combinarse con uno o más polipéptidos o dominios de proteínas, tales como dominios de anticuerpos para formar una proteína de fusión (Pág. 18, Líneas 27 a 30).

Las reivindicaciones dependientes 21 y 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 11, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20100093979	1 a 8, 15, 19, 20, 27 y 28 11, 21 y 23	Novedad
			Nivel inventivo
D2	WO2012032080	11, 21 y 23	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó: “(...) *que las reivindicaciones 1, 2 y 21 fueron modificadas para incluir las características estructurales de las moléculas reclamadas al indicar sustituciones específicas del dominio CH3 de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Teniendo esto en cuenta, las moléculas*



Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

reivindicadas están definidas tanto funcional como estructuralmente, por lo que están correctamente definidas de acuerdo con las directrices de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Ahora, con respecto a la expresión "un fragmento dimérico", me permito manifestar mi desacuerdo con la posición del examinador. Considerando que las reivindicaciones objetadas han sido modificadas para incluir las características estructurales relevantes del dominio CH3, la mención de un fragmento dimérico no abarca cualquier parte del polipéptido, sino sólo aquellas que tienen las características estructurales requeridas en sus dominios CH3 y las propiedades funcionales requeridas. En este sentido, la mención de los fragmentos diméricos no reduce la claridad de las reivindicaciones y no va más allá del alcance y las enseñanzas de la descripción.

Ahora, sobre las propiedades de unión a un receptor Fcγ, la no reducción de los reticulocitos in vivo, la reducción de la unión al FcγR cuando se une al TfR y el ser transportado activamente a través de la barrera hematoencefálica (BBB), me permito afirmar que esos no son resultados a alcanzar, como indica el examinador, sino características funcionales de los polipéptidos reivindicados que se producen por las modificaciones estructurales, y como tal no abarcan ninguna alternativa que no haya sido explorada en la solicitud. En este sentido, nótese que dichas propiedades fueron efectivamente logradas, como se muestra en los diferentes ejemplos de esta solicitud.

(...)

Teniendo en cuenta todo lo anterior, las reivindicaciones 1, 2 y 21 son claras y los polipéptidos reivindicados en ellas están debidamente definidos tanto funcional como estructuralmente y tienen completo soporte en la descripción y sus ejemplos, por lo que solicito que se retire la objeción a este respecto."

Se aclara que, a pesar de las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones, las objeciones por falta de claridad y sustento persisten para las actuales reivindicaciones 1, y 2 porque, reclaman en su preámbulo un "fragmento dimérico" el cual no puede reconocerse de manera precisa como un producto con una estructura particular ya que, el termino fragmento no permite determinar con exactitud la estructura primaria de la molécula reclamada puesto que, abarca desde un único aminoácido hasta un indeterminado número de segmentos todos los cuales no han sido explorados en la solicitud y, no corresponderían a estructuras funcionales como dominios Fc, de manera que, independientemente de que se mencione que este fragmento tiene la capacidad de dimerizarse o de formar una estructura cuaternaria particular, no se puede establecer la secuencia precisa del mismo.

En conexión con lo anterior, si bien esta oficina no considera que las expresiones relativas a la disminución de los reticulocitos y demás correspondan a características funcionales, puesto que, se identifican como resultados alcanzar a los que podría llegarse mediante múltiples alternativas estructurales presentes o futuras, estas expresiones no son objetadas en el presente oficio puesto que, el solicitante ha incluido en las reivindicaciones correspondientes características técnicas estructurales y de esta manera el producto no se encuentra definido exclusivamente por dichas expresiones.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con relación al análisis de novedad en donde sostiene que: "(...) D1 no divulga un dímero de polipéptido Fc modificado que tenga las modificaciones indicadas anteriormente. Por ende, D1 no divulga la invención de las reivindicaciones 1 y 2 con todas y cada una de sus características técnicas por lo

Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

que son nuevas, cumpliendo así con los requisitos establecidos en el artículo 16 de la decisión 486 de 2000.”

Se aclara que, tal y como se expone en detalle en el numeral 6.1., el documento D1 se refiere un dímero de regiones Fc (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]) con un sitio de unión funcional como ligando para el receptor de la transferrina (TfR) (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]) cuyas regiones Fc pueden ser de tipo silvestre o modificadas (Pág. 31, Ej. 3, Párr. [0179]) y las modificaciones incluyen sustituciones en el dominio CH3 (Pág. 14, Párr. [0089]); Además, señala que, el polipéptido Fc puede comprender una inserción entre las posiciones 386 y 387 que es una Leucina de acuerdo con la numeración EU (Pág. 49, Reiv. 20). Por lo que, D1 divulga una de las más de 3000 alternativas estructurales contempladas en el alcance de la reivindicación y en consecuencia resulta una anterioridad pertinente para afectar la novedad del dímero reivindicado.

En lo que respecto a los argumentos del solicitante con relación al análisis de nivel inventivo en donde señala que: “ (...) Los presentes inventores identificaron sorprendentemente que, dentro de un dímero Fc, la introducción de mutaciones para bloquear o reducir las funciones efectoras en la cadena del polipéptido Fc que tiene el sitio de unión al TfR, pero no en el segundo polipéptido Fc, reducía sustancialmente la actividad de la función efectora cuando el dímero Fc estaba unido al TfR, pero permitía la función efectora cuando estaba unido a otras dianas.

Así, los presentes inventores han desarrollado una tecnología de plataforma que permite la construcción de toda una nueva clase de terapias basadas en anticuerpos dirigidos al cerebro que son capaces de ser transportados a través de la BHE y evitar los problemas de disminución tóxica de reticulocitos asociados con las moléculas de unión a TfR del arte anterior.

D1 no divulga ni sugiere un dímero de polipéptido Fc modificado que se una específicamente al TfR, sea capaz de unirse a un FcγR y no reduzca sustancialmente los reticulocitos in vivo. En particular, D1 no revela ni sugiere un dímero de polipéptido Fc modificado en el que uno de los polipéptidos Fc comprende un sitio de unión a TfR y una o más modificaciones de aminoácidos que reducen la unión a FcγR cuando se une a TfR, mientras que el otro polipéptido Fc no tiene ninguna modificación.

En cambio, D1 divulga polipéptidos que comprenden dos o más regiones Fc unidas de forma contigua, no un dímero de polipéptido Fc modificado como se reivindica actualmente. Como tal, D1 no divulga ni sugiere las características arquitectónicas de los dímeros de polipéptidos Fc reivindicados que permiten que dichos dímeros se unan específicamente a TfR mientras retienen la unión de FcγR sin agotar sustancialmente los reticulocitos. Tampoco se menciona el transporte a través de la BBB en D1 ni el riesgo de seguridad de las terapias con anticuerpos basados en TfR debido a la reducción de reticulocitos mediada por la unión del polipéptido Fc a FcγR en las células inmunitarias y la inducción de la actividad de la función efectora. De hecho, todo el enfoque de D1 se relaciona con la mejora de la función efectora mediada por células en el contexto de la ingeniería de los polipéptidos Fc-Fc para unirse a FcγR, FcαRI, o ambos (véase, por ejemplo, el párrafo [0067] y los Ejemplos 1-3 de D1).

Partiendo de D1, no habría sido obvio que los polipéptidos Fc pudieran ser modificados para unirse a TfR y así permitir que las moléculas de anticuerpos fueran transportadas eficazmente a través de la BHE, para permitir la focalización de objetivos terapéuticos localizados en el cerebro. Tampoco habría sido obvio que, al tener el sitio de unión al TfR junto con las modificaciones para reducir la unión al FcγR en el mismo polipéptido Fc

Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

dentro del dímero, con el otro polipéptido Fc que no tiene ninguna modificación, podría eliminarse la función efectora cuando se une al TfR, evitando así el principal riesgo de seguridad de la depleción de reticulocitos que normalmente se observa para las terapias de anticuerpos que se unen al TfR.

Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y la presente objeción debe ser retirada. [sic]"

Al respecto se aclara que, el documento D1 persiste como una anterioridad pertinente para afectar el nivel inventivo de las reivindicaciones 11, 21 y 23 porque se refiere a un dímero de polipéptidos Fc que contempla la inserción de una Leucina entre las posiciones 386 y 387 del dominio CH3 cuya única diferencia con el dímero divulgado en el documento D1 consiste en que, puede comprender mutaciones adicionales por cualquier aminoácido en las posiciones 380, 391, 392 o 415; sin embargo, métodos para generar polipéptidos Fc con mutaciones en dichas posiciones ya habían sido divulgados en el documento D2 que se refiere, por ejemplo, a un dominio Fc que presenta la mutación K392. En consecuencia, hasta tanto el solicitante no caracterice la estructura del dímero reclamado mediante todas sus características técnicas esenciales estructurales de manera que pueda diferenciarse el objeto reclamado de lo divulgado en el estado de la técnica y sea posible para esta oficina asociar alguno de los efectos técnicos referidos en la argumentación, no es posible para otorgar el nivel inventivo para la materia reclamada en las reivindicaciones 11, 21 y 23.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009827		1°		2°	X	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	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 26					
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/AAA A)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
ISA EPO	US2010093979	15/04/2010	1 a 8, 15, 19, 20, 27 y 28 11, 21 y 23	(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	-	-					
PatentLens	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	-	-					
	US2016168247	25/06/2015	-	-					
	US2016008485	14/01/2016	-	-					
STN	WO 2012032080	15/03/2012	11, 21 y 23	SEQ ID NO: 1 (Pág.29, Ej. 2, Párr. [0168]), (Pág. 29, Ej. 2, Párr. [0169]), (Pág. 31, Ej. 3, Párr. [0179]), (Pág. 14, Párr. [0089]), (Pág. 49, Reiv. 20), (Pág.			Y		



Oficio N° 3146 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

				74, Reiv. 23), (Pág. 18, Líneas 27 a 30).	
	WO 2017205436	30/11/2017	-	-	A
	WO 2017188570	02/11/2017	-	-	
	WO 2018154580	30/08/2018	-	-	
	WO 2018018047	25/01/2018	-	-	
	WO 2017006052	12/01/2017	-	-	
	WO 2017188570	02/11/2017	-	-	
	US 20140302028	09/10/2014	-	-	
	US 20150299331	22/10/2015	-	SEQ ID NO: 1, 2 y 4	
	WO 2016130516	18/08/2016	-	-	
	WO 2015138907	17/09/2015	-	-	
	WO 2013163297	31/10/2013	-	SEQ ID NO: 1, 2 y 4	
	WO 2013138643	19/09/2013	-	SEQ ID NO: 2	
	WO 2013096221	27/06/2013	-	SEQ ID NO: 1, 32 y 36	
	WO 2013074598	23/05/2013	-	-	
		Moelleken, J., Bujotzek, A., Brady, K., Singer, T., Ebeling, M., Iglesias, A., & Freskgård, P. O. (2018). Brain Shuttle Antibody for Alzheimer's Disease with 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			
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		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. Volumen(Número), pp-pp.		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			
O		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			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					
(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: (16/02/2023)					

