

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **DENALI THERAPEUTICS INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**DÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS FC MODIFICADOS PARA LA UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA**"-Clase **C07K 16/28**.-Expediente de presentación No. **NC2020/0009827**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 2 de marzo del 2023 y a mi solicitud de plazo realizada el día 9 de mayo de 2023.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3146** en relación con claridad del capítulo reivindicatorio, la descripción, la novedad 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. Modificación del capítulo reivindicatorio

El Solicitante desea presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza el presentado actualmente, con el fin de superar las objeciones del examinador. Las modificaciones realizadas se pueden resumir de la siguiente manera:

- La **reivindicación 9** actualmente presentada fue eliminada.
- En las **reivindicaciones 1 y 2**, se eliminó la mención de un fragmento dimérico.
- En las **reivindicaciones 1, 2, 14, 16, 21** actualmente presentadas (ahora reivindicaciones 1, 2, 13, 15, 20), se indicó que las posiciones de las modificaciones del dominio CH3 allí listadas se determinan con referencia a la SEQ ID NO: 3. Esto tiene soporte en el párrafo 120 de la descripción actualmente presentada.

- Las **reivindicaciones 2 y 20** (actuales reivindicaciones 2 y 21) fueron modificadas para eliminar la expresión “una o más”.
- En la **reivindicación 3** se indicaron los aminoácidos para las posiciones señaladas de acuerdo con las indicaciones de las reivindicaciones 1, 2 y 8. Asimismo, se indicó que el sistema de numeración es el esquema EU determinado respecto a la SEQ ID NO: 3, según se indica en el párrafo 120 de la descripción.
- En la **reivindicación 4**, se limitaron las sustituciones a aquellas en la posición 426, para las cuales se indicaron los aminoácidos correspondientes según la reivindicación 9 actualmente presentada.
- En las actuales **reivindicaciones 8, 10, 23** (ahora reivindicaciones 8, 9, 23), se eliminó el término “y/o”. Asimismo, se incluyó la mención a combinaciones de las distintas posiciones allí mencionadas, las cuales se determinan según el esquema EU respecto a la SEQ ID NO: 3.
- En las **reivindicaciones 12, 16, 19, 22** actualmente presentadas (ahora reivindicaciones 11, 15, 18, 21), se eliminó el término “y/o” y se incluyeron de forma explícita las alternativas que comprendía dicho término.
- En las actuales **reivindicaciones 17, 18, 21, 22** (ahora reivindicaciones 16, 17, 20, 21), se indicó que las posiciones de las mutaciones del polipéptido Fc se determinan con referencia a la SEQ ID NO: 1, según las enseñanzas del párrafo 120 de la descripción.
- Se agregaron las **nuevas reivindicaciones 28 a 31**, que tienen soporte en los párrafos 342 a 348 de la descripción, y se resumen así:
 - o **Nueva reivindicación 28**: dirigida a un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 27.
 - o **Nueva reivindicación 29**: una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector previamente mencionados.
 - o **Nuevas reivindicaciones 30 y 31**: métodos para obtener las proteínas de reivindicaciones anteriores, que comprende cultivar las células para que expresen los ácidos nucleicos codificantes.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **31 reivindicaciones**, que tienen pleno sustento en las enseñanzas de la descripción y no amplían el alcance de la solicitud tal como fue presentada originalmente, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

3.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

Ahora, y en relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador realiza las siguientes objeciones:

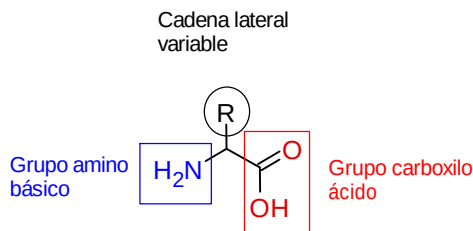
- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc modificado o "un fragmento dimérico de este", en donde la expresión "fragmento dimérico" contempla cualquier parte de dicho polipéptido incluso, moléculas que consistan en una única de estas mutaciones que, evidentemente no son funcionales como dominios Fc.

En este aspecto, quisiera resaltar que las menciones a fragmentos diméricos fue eliminada de las reivindicaciones 1 y 2.

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque (...) señala[n] 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.
- La reivindicación 21 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque (...) señala que, las posiciones 387 y 416 del dominio CH3 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 este aspecto, me permito señalar que la expresión "aminoácido ácido" no es ni redundante ni ambigua cuando es leída por una persona versada en el arte. En este sentido, primero es necesario resaltar que las reivindicaciones deben ser interpretadas desde la perspectiva de una persona con conocimientos medios en el arte, en este caso la bioquímica.

Así, es ampliamente conocido en el arte que, si bien todos los aminoácidos tienen un grupo carboxilo de carácter ácido, un grupo amino de carácter básico, y una cadena lateral variable como se muestra a continuación:



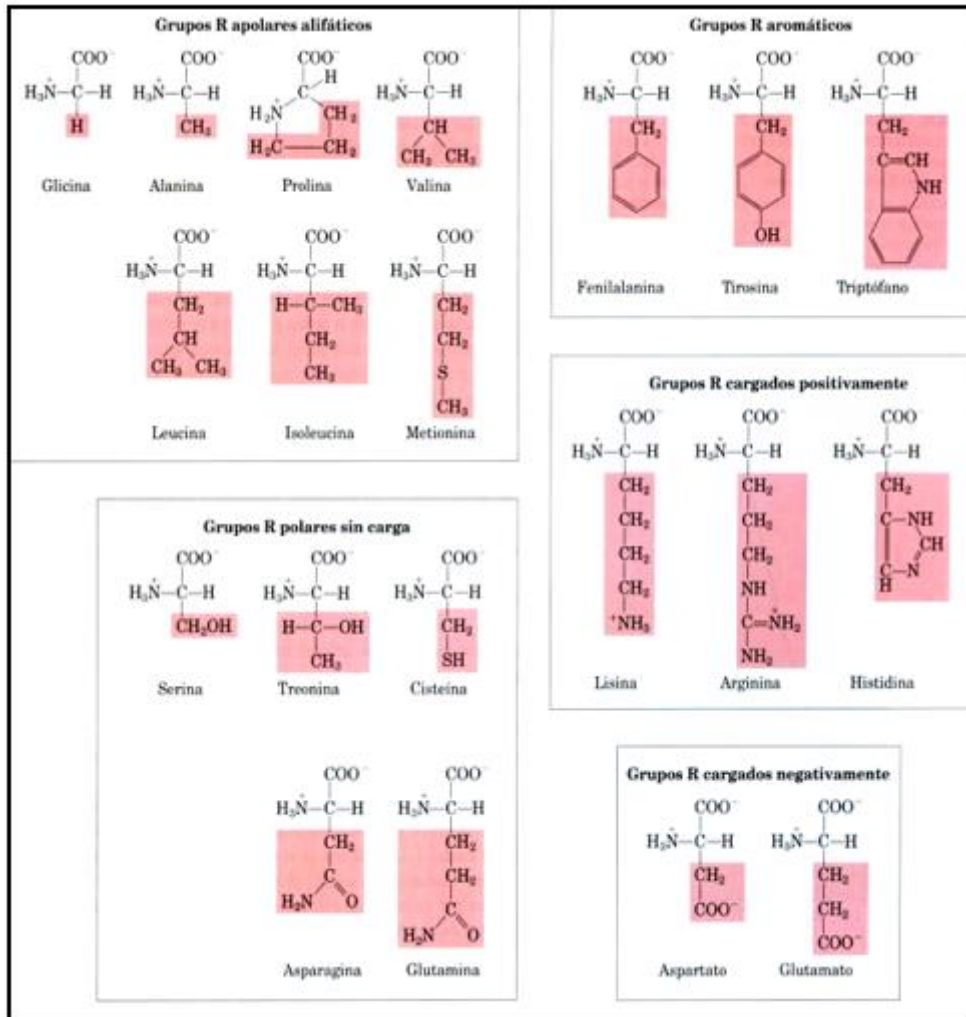
se sabe que las características diferenciales de cada aminoácido, que derivan en la clasificación en los distintos grupos existentes, dependen del grupo variable, **no del esqueleto común a todos**, como bien se explica, por ejemplo, en los Principios de Bioquímica de Lehninger, Nelson y Cox¹:

"Tienen todos [los aminoácidos] un grupo carboxilo y un grupo amino unidos al mismo átomo de carbono (el carbono α) (Fig. 3-2). Difieren unos de otros en sus cadenas laterales, o grupos R , que varían en estructura, tamaño y carga eléctrica y que influyen en su solubilidad en agua". (Página 71 de la Quinta Edición)

Por tanto, la declaración del examinador de que el término "aminoácido ácido" no es claro debido a que "todos los aminoácidos tienen un grupo ácido carboxílico", denota un desconocimiento por su parte de los conceptos necesarios de bioquímica para comprender la invención, especialmente para comprender las características de los distintos aminoácidos según sus propiedades químicas diferenciales, las cuales son conferidas por el **grupo variable**.

En este sentido, el mismo libro de Lehninger proporciona explicaciones de las distintas características de la cadena lateral que resultan en la clasificación de los aminoácidos. La siguiente figura, encontrada en el mismo libro, resume las distintas clases de aminoácidos, resaltando su grupo lateral característico:

¹ Lehninger, A. L., Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). *Principios de bioquímica* (5ta Ed.). Omega.



(Página 75

de la Quinta Edición)

En este punto, se debe resaltar que el mismo Lehninger enseña que los aminoácidos cargados negativamente, de acuerdo con la figura anterior, son **los mismos aminoácidos ácidos, que se caracterizan por tener al menos un grupo carboxilo adicional en su cadena lateral**. Así, la persona versada en la materia, aplicando sus conocimientos básicos en bioquímica, puede comprender fácilmente que la expresión “aminoácido ácido” es ampliamente usada para referirse a aquellos aminoácidos con **grupos carboxilo en su cadena lateral**, que cuando nos referimos a los aminoácidos naturales son glutamato y aspartato los comprendidos como *ácidos*.

En vista de todo lo anterior, se concluye que el término “aminoácido ácido” no es ni redundante ni ambiguo, ya que se refiere a un grupo de aminoácidos específicos caracterizados por la presencia de un grupo carboxilo en su cadena lateral, lo cual puede ser fácilmente reconocido por una persona con conocimiento en el área. En consecuencia, dicho término es claro, por lo que solicito que se retiren estas objeciones.

- "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. (...) 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”.

En este aspecto, y atendiendo la solicitud del examinador, en las reivindicaciones mencionadas se incluyeron los aminoácidos respectivos para cada posición, junto con la aclaración de que son determinadas según la numeración EU aplicado a la SEQ ID NO: 3. Por consiguiente, esta objeción ha sido superada.

- *“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”.*

A este respecto, por favor note que las expresiones “una o más” e “y/o” mencionadas por el examinador fueron eliminadas, siguiendo su sugerencia. Así, estas objeciones han sido superadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al definir la materia objeto reclamada, por lo que cumple plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. DESCRIPCIÓN

En cuanto a las enseñanzas de la descripción, el examinador considera que no son suficientes para soportar la invención, pues solo revela evidencia técnica para dímeros donde el primer polipéptido Fc tiene la SEQ ID NO: 214, 344, 337 o 202, y el segundo polipéptido tiene la SEQ ID NO: 397 o 407.

En este aspecto, por favor, note que las reivindicaciones fueron modificadas para introducir los SEQ ID NO de referencia, de forma que se indicó que los dominios CH3 se

modifican con referencia a la SEQ ID NO: 3, y los polipéptidos Fc se modifican según la SEQ ID NO: 1.

En este sentido, es necesario tener en cuenta que las SEQ ID NO: 1 y 3 corresponden a la secuencia de un fragmento Fc silvestre, y a un dominio CH3, respectivamente, las cuales son tomadas como base para hacer las modificaciones indicadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y producir los distintos clones revelados a lo largo de la solicitud.

Así, las SEQ ID NO: 214, 344, 337 y 202 del primer polipéptido Fc y las SEQ ID NO: 397 y 407 del segundo polipéptido Fc son simplemente los productos de algunas de las modificaciones realizadas y reclamadas. Por tanto, y teniendo en cuenta las enseñanzas de la descripción en cuanto a las posiciones relevantes para que las proteínas reclamadas tengan la función deseada, así como la inclusión de las secuencias base a lo largo de las reivindicaciones, resulta innecesario que estas deban declarar específicamente las secuencias señaladas por el examinador.

Es más, dichas secuencias solo son algunas de las obtenidas para los distintos clones desarrollados, por lo que la descripción de esta solicitud presenta información técnica sobre otras realizaciones de los dímeros de interés más allá de los mencionados por el examinador. Además, no existe ninguna obligación para el solicitante en cuanto a tener que restringirse únicamente a las realizaciones ejemplificadas, ya que él tiene el derecho a reclamar y proteger una generalización de estas.

Siendo así, las reivindicaciones modificadas corresponden a una generalización razonable de los clones ejemplificados, por lo que están plenamente soportadas en la descripción. Por este motivo, solicito que esta objeción sea retirada.

5. NOVEDAD

El examinador alega que las reivindicaciones 1 a 8, 15, 19, 20, 27 y 28 carecen de novedad dadas las enseñanzas de **D1** (US 2010/0093979) ya que, en su opinión, todas las características técnicas de las reivindicaciones mencionadas ya se habían divulgado en D1. Particularmente, el examinador considera que D1 destruye la novedad de la presente invención ya que divulga un dímero de regiones Fc silvestres o modificadas, con un sitio de unión a TfR, y que además comprenden una inserción de leucina entre las posiciones 386 y 397 según la numeración EU, anticipando completamente una de las posibles alternativas reclamadas.

Ante esta afirmación, me permito expresar mi desacuerdo pues D1 no comprende las enseñanzas suficientes para divulgar todas y cada una de las características de la invención reivindicada por los argumentos que se presentan a continuación.

En primer lugar, es necesario clarificar el objeto de la presente solicitud. En este sentido, la materia reclamada se refiere a un dímero de polipéptidos Fc en configuración cis, es decir uno de los polipéptidos Fc del dímero se une específicamente al TfR y comprende modificaciones de aminoácidos que reducen la unión del FcγR, mientras que el otro polipéptido Fc no contiene un sitio de unión a TfR ni ninguna modificación que reduzca la unión a FcγR. Asimismo, el dímero de polipéptidos Fc es capaz de mitigar la pérdida de reticulocitos conservando tanto la unión a TfR como la actividad de función efectora.

En cuanto a la caracterización estructural del dímero de esta solicitud, por favor note que las reivindicaciones 1 y 2 indican que este comprende un dominio CH3 modificado que comprende

- (i) entre una y ocho posiciones seleccionadas entre las siguientes: la posición 384 es Leu, Tyr, Met, o Val; la posición 386 es Leu, Thr, His, o Pro; la posición 387 es Val, Pro, o un aminoácido ácido; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Val, Ser, o Ala; la posición 413 es Glu, Ala, Ser, Leu, Thr, o Pro; la posición 416 es Thr o un aminoácido ácido; y la posición 421 es Trp, Tyr, His o Phe, según la numeración EU determinada con referencia a la SEQ ID NO: 3; o
- (ii) entre una y once posiciones seleccionadas de entre las siguientes la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu o Val; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, según la numeración EU determinada con referencia a la SEQ ID NO: 3.

Adicionalmente, hay que tener en cuenta que, en los dímeros de esta solicitud, los dos polipéptidos Fc están unidos directamente entre ellos, sin la necesidad de enlazadores, lo que permite mantener la estructura estándar de un anticuerpo, pudiendo unirse de forma bivalente o biespecífica a TfR y a otro receptor distinto.

Ahora, sobre las divulgaciones de D1, este divulga polipéptidos que comprenden dos o más regiones Fc enlazadas de forma contigua, no un dímero Fc, y mejoran la función efectora mediada por células mediante su unión a FcγR, FcαRI, o a ambos.

Sin embargo, D1 no menciona ni sugiere nada respecto a la estructura molecular única, a las modificaciones de aminoácidos reclamadas o a las características de unión de esta invención. De hecho, D1 se enfoca en anticuerpos que se unan a FcγR, lo cual es contrario al objetivo de esta solicitud, donde los dímeros obtenidos tienen baja afinidad por dicho receptor, por lo que tienen propiedades de unión distintas y por tanto novedosas frente a D1.

Ahora, en cuanto a las modificaciones de aminoácidos, esta solicitud indica que el dominio CH3 puede comprender una leucina en la posición 386, lo que el examinador considera que es equivalente a una inserción de Leu entre las posiciones 386 y 387. Sin embargo, dicha afirmación es incorrecta y evidencia una falla conceptual en lo referente a sustituciones y modificaciones de aminoácidos.

Cuando se trata de una sustitución, un aminoácido previamente existente en el polipéptido es reemplazado con un aminoácido nuevo, implicando que el aminoácido anterior deja de existir en la proteína, pero no hay afectación en el tamaño de la misma ni en la numeración de las posiciones. En este sentido, el aminoácido reemplazante tiene la misma posición que el aminoácido reemplazado. Por su parte, en una inserción hay un aminoácido nuevo que se incluye dentro de la cadena sin que ello implique la pérdida de otro aminoácido. Así, las inserciones sí afectan el tamaño de la cadena y modifican la numeración de las posiciones. En este sentido, si una inserción se realiza entre las posiciones 1 y 2 de una proteína, el aminoácido entrante ahora tendrá la posición 2, y el aminoácido de la posición 2 ahora estará en la posición 3.

Habiendo aclarado esto, la inserción de leucina entre las posiciones 386 y 387 implica que en el péptido generado la leucina insertada estará en la posición **387**, que, aunque tengan el mismo aminoácido, es distinta a la posición 386 de esta solicitud. Siendo así, la estructura aminoacídica de D1 no corresponde totalmente con la de la presente solicitud, ratificando así su novedad frente a dicho documento, y el cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 16 de la decisión 486 de 2000.

Dado que las actuales reivindicaciones 2 a 8, 15, 19, 20, 27 y 28 (correspondientes a las reivindicaciones 2 a 8, 14, 18, 19, 26 y 27 del capítulo reivindicatorio modificado) dependen de las reivindicaciones 1 o 2, estas también son novedosas al menos por las razones mencionadas.

6. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador considera que las reivindicaciones 11, 21 y 23 no son inventivas a la luz de D1 y D2 (WO2012032080).

En este aspecto, el examinador declara que D1 es el estado del arte más cercano ya que divulga un dímero de regiones Fc, silvestres o modificadas, que pueden unirse a TfR y donde las modificaciones incluyen sustituciones en el dominio CH3 y el polipéptido Fc, entre las que se encuentra una inserción de leucina entre las posiciones 386 y 387.

Adicionalmente, el examinador considera que la diferencia entre esta invención y D1 es que la primera además comprende una mutación, cualquiera que sea, en las posiciones 380, 391, 392 o 415 y tiene la SEQ ID NO: 4. Sin embargo, considera que no hay evidencias

de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, y que D2 ya revela métodos para preparar mutantes de los dominios CH2 y CH3 de una Fc con al menos una mutación puntual, entre las que se encuentra la mutación K392R. Por lo tanto, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir una región CH3 como la de D2 en el dímero Fc de D1, llegando obviamente a la invención.

Frente a estos señalamientos, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues la combinación de D1 y D2 no permite derivar de manera obvia la invención tal como se reclama, como se demuestra con los siguientes argumentos.

En primer lugar, es necesario tener claro cuál es el objeto de la presente solicitud. En este sentido, esta solicitud está dirigida a dímeros de polipéptidos Fc o proteínas fusión de dichos dímeros con un Fab que comprenden modificaciones al menos en sus dominios CH3 como se indica en las reivindicaciones. Estos dímeros se caracterizan porque uno de sus polipéptidos tiene una configuración “*cis*”, es decir que se une a TfR pero no a FcγR, disminuyendo la pérdida de reticulocitos mientras se retiene la unión a TfR y la correspondiente actividad efectora.

Al tener estas características, los polipéptidos de esta solicitud pueden ser transportados activamente al cerebro por transcitosis mediada por el receptor mediante la unión al TfR en la BHE. Asimismo, la inclusión del sitio de unión a TfR en el dominio CH3 de un anticuerpo permite que los dominios variables de un anticuerpo permanezcan libres, de forma que se pueden unir a otra diana terapéutica en el cerebro y cumplir su función. Esto hace que dichos anticuerpos puedan unirse de forma bivalente o biespecífica, sin necesidad de enlazadores o secuencias adicionales, permitiendo conservar la estructura estándar del anticuerpo, con la plena capacidad de unión de las regiones variables y la función adicional de atravesar la BHE.

Estas características son de particular interés terapéutico debido a que TfR se expresa en gran medida en los reticulocitos, que son glóbulos rojos inmaduros presentes tanto en la médula ósea como en la circulación. Esto implica que los anticuerpos TfR con plena función efectora agotan rápidamente los reticulocitos tanto en la sangre como en la médula ósea, implicando un gran problema de seguridad para los tratamientos que usan anticuerpos de este tipo.

El agotamiento de los reticulocitos está mediado por la unión de los polipéptidos Fc a los receptores Fcγ (FcγR) de las células inmunitarias y la inducción de la actividad de la función efectora. Por lo tanto, esta toxicidad puede superarse realizando modificaciones en los polipéptidos Fc que reduzcan o eliminen la función efectora. Sin embargo, la eliminación completa de la función efectora en las terapias con anticuerpos dirigidos a TfR no es una solución adecuada, ya que la función efectora es importante en algunos contextos terapéuticos, como por ejemplo en algunos tratamientos para el cáncer o la

enfermedad de Alzheimer. Así, cuando un dímero Fc que se une al TfR se fusiona con un Fab terapéutico, sería deseable que la función efectora se activara al unirse el Fab, pero no al unirse el TfR.

Ahora, respecto a las enseñanzas de D1, como se ha indicado previamente, este divulga polipéptidos que comprenden dos o más regiones Fc enlazadas de forma contigua. Estos polipéptidos se caracterizan por mejorar la función celular efectora al unirse a FcγR, FcαRI, o a ambos receptores. Sin embargo, este documento es transparente en cuanto a enseñanzas útiles reales para llegar a una molécula que se una a TfR teniendo baja afinidad por FcγR. Si bien D1 menciona TfR, solo lo hace tres veces en todo el documento, y en el contexto de una larga lista de posibles blancos para los polipéptidos Fc-Fc allí descritos, pero este receptor no es mencionado como una posibilidad preferida que pueda indicarle claramente a la persona versada que los polipéptidos de D1 también pueden ser usados para unirse a TfR, ni las posibles modificaciones de aminoácidos necesarias para ello.

De hecho, es claro que D1 se refiere a moléculas altamente afines a FcγR, lo que es de hecho una característica contraria a las de esta invención, donde se quiere evitar la unión a FcγR. Siendo así, la persona versada en busca de desarrollar un dímero Fc que se una a TfR y sea poco afín a FcγR no consultaría D1 en busca de guía, y en el caso hipotético de hacerlo, este documento resultaría alejando a la persona versada de la invención reclamada.

Adicionalmente, D1 es absolutamente silencioso frente a la necesidad de reducir la función efectora de sus polipéptidos Fc-Fc tras su unión a FcγR, mucho menos divulga modificaciones de aminoácidos necesarias para lograr dicho efecto, por no decir que dicha reducción se logre en un polipéptido en configuración *cis* (es decir, que el mismo polipéptido tenga un dominio de unión a TfR y mutaciones que reduzcan la unión a FcγR).

Por lo anterior, D1 carece de las enseñanzas necesarias para anticipar la invención tal como se reclama, específicamente por sus características de unión a TfR y las modificaciones necesarias para ese fin, así como su baja afinidad por FcγR, las transformaciones necesarias para lograrlo, ni la posibilidad de hacerlo manteniendo una configuración *cis*.

Frente a estas falencias, se hace necesario un segundo documento que indique las modificaciones necesarias para que el dímero Fc pueda tener las características de esta invención. En este sentido, el examinador postula D2 como el documento adecuado, ya que menciona métodos para modificar los dominios CH2 y CH3, y resalta la mutación K392R como una relevante para el caso.

Sin embargo, dicho documento D2 es de hecho incapaz de subsanar dichas falencias. Al revisar en detalle las enseñanzas de D1, se encuentra que este se enfoca en diseñar

mutantes Fc que comprendan mutaciones para mejorar su termoestabilidad. Siendo así, ninguna de las mutaciones de D2 permitiría modificar el polipéptido Fc-Fc de D1 para otorgarle las características de unión, afinidad y actividad efectora requeridas por la presente invención.

Por consiguiente, la combinación de D1 y D2 no permite anticipar de forma obvia, y con todas y cada una de sus características, la invención reclamada, demostrando así que esta cumple con el requisito de nivel inventivo.

Es más, únicamente en gracia de argumentación, si la persona versada en la materia combinara D1 con D2 de acuerdo con el análisis realizado por el examinador, se obtendría un polipéptido Fc-Fc, que se une a FcyR, o al menos con alta afinidad por él, y que además es altamente termoestable, debido a las modificaciones introducidas en sus dominios CH2 y/o CH3. El producto de dicha combinación es **evidentemente distinto** al objeto de esta invención, no solo demostrando que es inventivo, sino además señala que el examinador realizó un análisis en retrospectiva de la solicitud, pues la única forma de pasar del producto de combinación mencionado a las moléculas reclamadas es teniendo previo conocimiento de ellas, lo cual es incorrecto para evaluar el nivel inventivo.

En este sentido, me permito recalcarle al examinador que para evaluar el nivel inventivo debe ponerse en la posición de la persona versada en la materia previo al desarrollo de la invención, y cuestionarse si hubiera existido motivación para consultar y/o combinar los documentos del estado del arte, y si esa combinación habría derivado inequívocamente en la invención tal como se reclama. Desde esa perspectiva, se dará cuenta que partiendo de D1, y combinándolo con D2, 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 FcyR en el mismo polipéptido Fc 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 200, y la presente objeción debe ser retirada.

7. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio es completamente claro, conciso y está soportado en las enseñanzas de la descripción.

Además, el nuevo capítulo reivindicatorio es novedoso, inventivo y tiene aplicación industrial, cumpliendo así con todos los requisitos de la Decisión 486/2000. En consecuencia, solicito que se conceda el derecho de patente a la presente solicitud.

8. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **3146**.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **206 a 215** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **31 reivindicaciones**.

10. Adicional a esto, me permito informar que los pagos correspondientes a (i) las modificaciones realizadas, (ii) las reivindicaciones adicionales **29 a 31** y (iii) el examen de patentabilidad adicional, se realizaron el día de hoy.

11. 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

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**