

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13538 de 9 de agosto 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”

NÚMERO 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 13 de julio de 2023 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 13 de julio de 2023 bajo el número 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.

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

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

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:

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque, comprende cinco reivindicaciones independientes para un producto de una misma categoría inventiva, ya que, las reivindicaciones 1, 2, 17, 20 y 25 se refieren a una proteína de unión a antígenos que comprende un heterodímero de regiones Fc. Se recuerda al solicitante que únicamente debe existir una reivindicación independiente por categoría inventiva de producto y, las demás si corresponden a verdaderas modalidades deben presentarse como reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 1 a 17 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a *“un dímero de polipéptidos Fc modificado”* el cual, de acuerdo con lo divulgado en la descripción solo es funcional si se encuentra unido a un fragmento de unión al antígeno. Se sugiere al solicitante caracterizar apropiadamente el producto reclamado incluyendo en la reivindicación que dicho dímero se encuentra unido a una región de unión al antígeno, de manera que se describa la estructura completa de la proteína de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 8, 9 y 20 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc modificados que pretende definirse por su funcionalidad señalando que: *“(a) comprende un dominio CH3 modificado que se une específicamente a TfR; (b) es capaz de unirse a un receptor de Fcγ (FcγR)”* pero, dichas características funcionales no se acompañan por todas las características estructurales que conllevan a dicha unión, ya que, únicamente se mencionan de manera opcional las modificaciones que permiten la unión a TfR y, no se incluyen las secuencias o mutaciones que permiten la unión a FcγR y, de acuerdo con lo evidenciado en el capítulo descriptivo, la unión a TfR se lleva a cabo mediante la participación de todos los residuos mencionados. Así mismo, la descripción menciona que cada uno de los monómeros Fc que contempla el dímero, tiene mutaciones diferentes, es decir, son heterodímeros por lo que, dicha característica debe ser mencionada en la reivindicación, puesto que es esencial para la reproducción y funcionalidad del producto ya que, la unión a FcγR, se lleva a cabo por el conjunto de mutaciones LALA en las posiciones 234 y 235 que se encuentran en disposición *cis* o *trans* en cada uno de los monómeros. Por lo anterior, se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas exploradas, esto se logra incluyendo la secuencia completa de aminoácidos de cada uno de los monómeros Fc, mencionando que, el dímero de Fc se encuentra ligado a una región de unión al antígeno, señalando que, es un heterodímero y refiriendo para cada región Fc el conjunto de mutaciones específicas por sus posiciones y los aminoácidos presentes que conllevan a la unión a TfR y a FcγR.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque incluyen la expresión *“aminoácido ácido”* que es imprecisa y no permite determinar con exactitud los residuos contemplados. Se

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

sugiere al solicitante sustituirla por las opciones de aminoácidos contempladas refiriéndolos apropiadamente por sus nombres químicos.

La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un dímero de polipéptidos Fc modificados que pretende definirse por su funcionalidad señalando que: *“(a) comprende un dominio CH3 modificado que se une específicamente a TfR”* pero, dicha característica funcional no se acompaña por todas las características estructurales que conllevan a dicha unión, ya que, únicamente se mencionan de manera opcional las modificaciones que permite la unión a TfR y, de acuerdo con lo evidenciado en el capítulo descriptivo la unión a TfR se lleva a cabo mediante la participación de todos los residuos mencionados. Así mismo, la descripción menciona que cada uno de los monómeros Fc que contempla el dímero, tiene mutaciones diferentes, es decir, son heterodímeros por lo que, dicha característica debe ser mencionada en la reivindicación, puesto que es esencial para la reproducción y funcionalidad del producto. Por lo anterior, se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas exploradas, esto se logra incluyendo la secuencia completa de aminoácidos de cada uno de los monómeros Fc o, mencionando que, el dímero de Fc se encuentra ligado a una región de unión al antígeno, señalando que, es un heterodímero y refiriendo para cada región Fc el conjunto de mutaciones específicas por sus posiciones y los aminoácidos presentes que conllevan a la unión a TfR y a FcγR.

La reivindicación 3 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a modificaciones adicionales de aminoácidos y refiere el residuo “Le” que no corresponde a ningún aminoácido proteinogénico conocido y, consecuentemente, no ha sido explorado dentro de las sustituciones de los polipéptidos Fc de la solicitud. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 1, 6, 19 y 20 no son claras porque, se refieren a un dímero de polipéptidos Fc modificados que pretende definirse mediante las expresiones: *“(c) no disminuye considerablemente los reticulocitos in vivo”, “(...) se une al TfR sin inhibir la unión de la transferrina a TfR”, “(i) el dímero de polipéptidos Fc modificado no disminuye considerablemente los reticulocitos; o (ii) el dímero de polipéptidos Fc modificado no disminuye considerablemente los reticulocitos en médula ósea” y/o “(...) que se puede transportar en forma activa a través de la BHE”* que son resultados a alcanzar y no caracterizan la molécula puesto que, contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que lleve a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante incluir las modificaciones mediante el residuo de aminoácido y su posición con respecto a una secuencia de referencia que conllevan a dicho resultado.

Las reivindicaciones 8 y 9 no son concisas porque, son redundantes y se refieren a los mismos dímeros de las reivindicaciones 1 y 2 definidos por las mismas características técnicas. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos productos mediante las mismas características técnicas.

La reivindicación 10 no es clara porque, es incoherente debido a que, suministra las secuencias de los dominios CH3 modificados, pero, incluye como opciones estructurales secuencias como la SEQ ID NO: 4 que no corresponde a un dominio CH3 modificado, sino a, un dominio CH3 de origen nativo. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 3 y 21 no son claras porque presentan errores tipográficos en los términos: *“determindas”* y *“posición”* que debería escribirse como: *“determinadas”* y *“posición”*. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

La reivindicación 22 no es clara porque, es incoherente ya que se refiere a una proteína de fusión Fab- dímero polipeptídico Fc, pero, menciona que esta puede comprender un dominio Fab o *“la secuencia de región variable de anticuerpo comprende dos cadenas pesadas de región variable de anticuerpo y dos cadenas ligeras de región variable de anticuerpo, o una combinación de las mismas”* en donde la expresión *“combinación de las mismas”* no tiene coherencia toda vez que, no se menciona en la reivindicación una opción estructural alternativa a la ya descrita. Se sugiere al solicitante eliminar la referida expresión.

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 porque, se reclaman dímeros de polipéptidos Fc que pueden comprender entre una y once modificaciones en posiciones específicas por residuos particulares con respecto a la SEQ ID NO: 3; sin embargo, únicamente se encuentra evidencia técnica concreta y explícita para una proteína heterodímero de polipéptidos Fc unido a una región de unión al antígeno, que comprende:

(1) (a) una región variable de anticuerpo que es capaz de unirse a un antígeno, o un fragmento de unión a antígeno de este; y (b) un dímero de polipéptido Fc modificado que comprende (i) un primer polipéptido Fc que se une específicamente a TfR que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 214, y (ii) un segundo polipéptido Fc que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 397;

(2) (a) una región variable de anticuerpo que es capaz de unirse a un antígeno, o un fragmento de unión a antígeno de este; y (b) un dímero de polipéptido Fc modificado que comprende (i) un primer polipéptido Fc que se une específicamente a TfR que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 344, y (ii) un segundo polipéptido Fc que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 407;

(3) (a) una región variable de anticuerpo que es capaz de unirse a un antígeno, o un fragmento de unión a antígeno de este; y (b) un dímero de polipéptido Fc modificado que comprende (i) un primer polipéptido Fc que se une específicamente a TfR que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 202, y (ii) un segundo polipéptido Fc que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 397 o

(4) (a) una región variable de anticuerpo que es capaz de unirse a un antígeno, o un fragmento de unión a antígeno de este; y (b) un dímero de polipéptido Fc modificado que comprende (i) un primer polipéptido Fc que se une específicamente a TfR que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 337, y (ii) un segundo polipéptido Fc que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 407.

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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

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).

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. 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 independiente 1 (NC2020/0009827 del 13 de julio de 2023) se refiere a: “Un dímero de polipéptidos Fc modificado, 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 que es capaz de unirse a un receptor de Fcγ (FcγR) y	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])
Comprende un dominio CH3 modificado que se une a TfR y comprende una de las siguientes la posición 387 es un aminoácido ácido; la posición 416 es un aminoácido ácido; según la numeración EU con referencia a la SEQ ID NO: 3.	El polipéptido Fc es derivado de IgG1 y tiene unión potencial al receptor FcαR1 con uno o más residuos modificados a los equivalentes en una IgA que incluyen la inserción de un ácido glutámico (E) o una Leucina entre las posiciones 386 y 387 según la numeración EU de una IgG (Pág. 31, Párr. [0176])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, 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]), en donde el polipéptido Fc es derivado de IgG1 y tiene unión potencial al receptor FcαR1 con uno o más residuos modificados a los residuos equivalentes en una IgA que incluyen la inserción de un ácido glutámico (E) o una Leucina entre las posiciones 386 y 387 según la numeración EU de una IgG (Pág. 31, Párr. [0176]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el polipéptido divulgado en D1, consiste en que, D1 no presenta una modalidad particular de un dímero con dicha

¹<https://patents.google.com/patent/US20100093979A1/en?q=US2010093979>
²<https://patents.google.com/patent/WO2012032080A1/en?q=WO+2012032080>



Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

mutación E387 de acuerdo con la numeración EU y, además, el dímero de la solicitud es capaz de unirse al receptor FcyR.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha modalidad particular porque, no es posible asociar las pruebas técnicas del capítulo descriptivo con la generalidad reivindicada ya que, la evidencia técnica suministrada demuestra que es el conjunto de las once mutaciones simultaneas la que genera el sitio de unión a TfR con cualquiera de las SEQ ID NO: 38 a 52 que constituye el epítope de unión a TfR que esta insertado en la región Fc y, no una única mutación de cualquiera de las posiciones reivindicadas por el solicitante. Además, tampoco es posible atribuir un efecto técnico a mencionar que el polipéptido es capaz de unirse a FcyR porque no se refiere en la reivindicación ninguna característica técnica estructural asociada a dicha unión, siendo que la descripción señala que dicha funcionalidad está asociada un conjunto de mutaciones heterodímericas específicas. En este punto es importante resaltar que, tampoco es posible atribuir un efecto técnico al polipéptido como se reivindica toda vez que, se refiere un dímero, pero únicamente se refiere posibilidades estructurales para uno de sus monómeros Fc, sin mencionarse la estructura para el otro.

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

Sin embargo, el mismo documento D1 ya refiere que dentro de las modificaciones factibles en la región Fc derivada de IgG1 una inserción de un ácido glutámico (residuo de aminoácido ácido) entre las posiciones 386 y 387, lo que resulta en un aminoácido E en posición 387 (Pág. 31, Párr. [0176]) y, se refiere a ácidos nucleicos que codifican polipéptidos que comprenden dos o más regiones Fc unidas de manera contigua en donde el polipéptido se une a FcyR (Pág. 48, Reiv. 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia partiría de las modificaciones de aminoácidos en los polipéptidos Fc del documento D1, para obtener modalidades de polipéptidos diméricos que incluyan sitios de unión a la transferrina como los allí mencionados y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona: composiciones que comprenden los anticuerpos fusionados a las regiones Fc modificadas aquí descritas en conjunto con portadores farmacéuticamente aceptables o diluyentes (Pág. 4, Párr. [0021]), ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos Fc, que pueden estar unidos a secuencias control para conformar vectores, los cuales, se encuentra dentro de células huésped y, métodos para producir y recuperar los polipéptidos Fc (Pág. 4, Párr. [0019]).

Las reivindicaciones 2 y 26 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al dímero de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de 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 3 (NC2020/0009827 del 13 de julio de 2023) se refiere a: *“El dímero de polipéptidos Fc modificado de la reivindicación 1 o 2, en donde el dominio CH3 modificado comprende además una, dos, tres o cuatro sustituciones seleccionadas de las siguientes: (...)”*. 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
----------------------------	----	----

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

Un dímero de polipéptidos Fc que es capaz de unirse a un receptor de Fcγ (FcγR) y comprende un dominio CH3 modificado que se une a TfR con una de las siguientes la posición 387 es un aminoácido ácido; la posición 416 es un aminoácido ácido; según la numeración EU con referencia a la SEQ ID NO: 3.	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 derivado de IgG1 tiene unión potencial al receptor FcαR1 con residuos modificados a los equivalentes en una IgA que incluyen la inserción de un ácido glutámico (E) o una Leucina entre las posiciones 386 y 387 según la numeración EU de una IgG (Pág. 31, Párr. [0176])	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 Trp, Le o Glu en la en la posición 380, Ser, Thr, Gln o Phe en la posición 391, Gln, Phe o His en la posición 392 y Glu y Ser en la posición 415 según la numeración EU con referencia a la SEQ ID NO: 3.	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 3, 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]), en donde el polipéptido Fc es derivado de IgG1 y tiene unión potencial al receptor FcαR1 con uno o más residuos modificados a los residuos equivalentes en una IgA que incluyen la inserción de un ácido glutámico (E) o una Leucina entre las posiciones 386 y 387 según la numeración EU de una IgG (Pág. 31, Párr. [0176]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 y el dímero divulgado en D1, consiste en que la solicitud menciona que el CH3 modificado comprende además una sustitución Trp, Le o Glu en la en la posición 380, Ser, Thr, Gln o Phe en la posición 391, Gln, Phe o His en la posición 392 y Glu y Ser en la posición 415 según la numeración EU con referencia a la SEQ ID NO: 3.

No se evidencia un efecto técnico asociado a incluir cualquier mutación adicional en cualquiera de las posiciones señaladas porque, la reivindicación se refiere al residuo “Le” en la posición 380 el cual, no se identifica un aminoácido proteinogénico conocido; Así mismo, se refiere a dos aminoácidos “Glu y Ser” como sustituyentes simultáneamente en la posición 415, lo cual es imposible a menos que alguno de los dos sea adyacente y tenga otra numeración. Además, la solicitud únicamente presenta pruebas técnicas para regiones CH3 modificadas que comprenden conjuntos de sustituciones específicas y no con una única sustitución. 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° 13538 de 9 de agosto 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      HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKKTISKAKGQPR 114
WO_2012_032080_A1_1 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKKTISKAKGQPR 120
                    *****

SEQ_ID_NO_4      EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESLGLVWVGKYKTPPVLDSDGSF 174
WO_2012_032080_A1_1 EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF 180
                    *****

SEQ_ID_NO_4      FLYSKLTVAKSTWQGGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 217
WO_2012_032080_A1_1 FLYSKLTVDKSRWQGGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 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 cualquier mutación adicional en la región CH3 de algunas de las referidas en el documento D2, en el dímero de Fc referido en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. 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 4 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación3, 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 31	Nivel inventivo
D2	WO2012032080	3 a 25	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: “(...) *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.*

(...)



Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

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 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.

(...)

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.”

Se aclara que, se le asiste la razón al solicitante en lo que respecta a la formulación de la objeción relativa al termino “aminoácido ácido” del oficio 3146 ya que, dicha expresión es conocida y aceptable en el campo de la bioquímica. No obstante, se aclara que, la objeción ha sido reformulada puesto que, la misma no obedece al desconocimiento del examinador en el campo técnico, sino que, por el contrario, está basada en lo dispuesto norma vigente. En este sentido, la expresión: “aminoácido ácido” es considerada ambigua, puesto que, no permite establecer directamente los residuos de aminoácidos referidos en las posiciones señaladas y, por lo tanto, las reivindicaciones que la contienen no cumplen con el requisito de autosuficiencia, ya que no es posible de la mera lectura de estas extraer todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención.

En conexión con lo anterior y, con relación a las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones independientes, particularmente, a las reivindicaciones 1 y 2 en las cuales se incorporan los posibles aminoácidos sustituyentes en las opciones de posiciones a ser sustituidas y se incluye la secuencia de referencia del dominio CH3. Se aclara que, si bien se han acogido las sugerencias de esta oficina relativas a la apropiada definición de las modificaciones sobre un polipéptido, aún no es posible dar por superado el requisito de sustento en las reivindicaciones toda vez que, la materia reclamada no obedece a una generalización razonable de la invención ya que, las mutaciones se refieren de manera opcional, lo que significa que una única modificación del listado reivindicado conllevaría a la unión a TfR y a FcyRN, lo cual no está acorde con lo descrito ya que, es el conjunto de las mutaciones allí incluidas lo que conlleva a dicho fin. Aunado a lo anterior, ninguna de las reivindicaciones 1 o 2 describe la estructura precisa de cada uno de los monómeros Fc que componen el dímero, ni señalan que, el polipéptido es un heterodímero que comprende, también una región de unión al antígeno; Además, la reivindicación 1 falla en referir las modificaciones que permiten la unión a FcyRN.

En este punto es importante señalar que, se han identificado múltiples fallas en la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio radicado como respuesta al oficio 3146 que han sido descritas en detalle en el numeral 4.2; particularmente, la mención de residuos de aminoácidos mediante nomenclatura desconocida en el campo técnico y que no permiten

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

su identificación dentro de la invención, así como errores tipográficos que impiden una lectura diáfana del capítulo reivindicatorio. En consecuencia, el capítulo reivindicatorio no cumple con lo dispuesto en el artículo 30.

En lo que respecta a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia en la descripción de la solicitud bajo estudio en donde sostiene 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.”

Se aclara al solicitante que, la objeción persiste toda vez que, se reclaman dímeros de polipéptidos que pueden comprender una única modificación de tipo sustitución en las posiciones señaladas y que tiene la funcionalidad de unirse a TfR y a FcγRN; no obstante, todas las estructuras allí contempladas no pueden asociarse con la evidencia técnica suministrada, ni tienen las funcionalidades allí referidas, ya que únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para estructuras particulares de 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.

En lo relativo a los argumentos del solicitante a favor de la novedad de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde expresa: *“(...) 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.*

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

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.

(...)

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.

(...)

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.”

Se aclara que, en vista de las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, particularmente la inclusión de una secuencia de referencia para las opciones de modificaciones contempladas en las reivindicaciones 1 y 2, esta oficina considera que las mismas cumplen con lo dispuesto en el artículo 16 y son nuevas frente a las enseñanzas del documento D1.

No obstante es importante resaltar que, las clarificaciones que hace de manera vehemente el solicitante con relación a la estructura del dímero polipeptídico, particularmente, con relación a la configuración *cis* y *trans* de cada uno de sus monómeros Fc y la ausencia de enlazadores entre los polipéptidos, si bien se consideran características estructurales, no se encuentran incluidas en las reivindicaciones independientes y, en consecuencia, teniendo en cuenta que, el análisis de la materia versa sobre lo reivindicado, no es posible tener en cuenta dichas características como argumentos a favor de la novedad.

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

En este punto es importante resaltar que, los argumentos basados en la capacidad del polipéptido de mitigar la pérdida de reticulocitos conservando tanto la unión a TfR como la actividad de función efectora y similares, no son procedentes puesto que, no se basan en características técnicas estructurales que permitan diferenciar la materia reclamada de lo ya conocido en el estado de la técnica ya que, dichas propiedades obedecen a resultados a alcanzar que contemplan múltiples alternativas estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la presente solicitud.

Aunado a lo anterior y, contrario a lo afirmado por el solicitante, el documento D1 si se refiere a 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 el cual, las 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]). De manera puntual se refiere al polipéptido Fc derivado de IgG1 que incluye la inserción de un ácido glutámico (E) entre las posiciones 386 y 387 según la numeración EU de una IgG (Pág. 31, Párr. [0176]), lo que como el mismo solicitante refiere en su argumentación, corresponde a un residuo ácido en la posición 387.

Por lo que, aunque el documento D1 no se consideró en esta oportunidad como una anterioridad que desvirtúa la novedad de la presente solicitud, en vista de que no presenta una realización o modalidad particular que verse sobre un dímero de Fc de unión a TfR que contemple dicha región Fc con la sustitución E387 y que se una simultáneamente a FcγRN, si se considera un documento que desvirtúa el nivel inventivo de la solicitud.

Finalmente, y con relación a los argumentos del solicitante a favor del nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde expresa: *“(...) 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. (...)”

Se reitera que, tal y como se expresó con relación a los argumentos de novedad, las características estructurales de cada uno de los monómeros Fc, especialmente la confirmación heterodimérica en *cis* o *trans* que presenta la molécula, son elementos técnicos que no se encuentran incluidos en las actuales reivindicaciones, en consecuencia, no pueden tomarse como argumentos a favor de la inventividad de la solicitud.

Oficio N° **13538** de **9 de agosto de 2023**

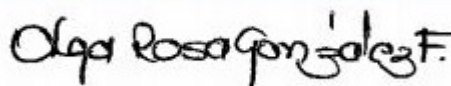
Ref. Expediente N° NC2020/0009827

En este sentido, se recuerda al solicitante que el alcance jurídico de una invención sobre el que versa cualquier tipo de análisis se limita al capítulo reivindicatorio, por lo que, esta oficina considera que no es posible asociar un efecto técnico a cualquier dímero de regiones Fc que comprenda cualquiera de las once posibles mutaciones incluidas, debido a que todas las modalidades exploradas en la solicitud comprenden más de una mutación, de hecho se identifica que es el conjunto de las once mutaciones y no cualquiera de ellas individualmente el que funciona como un epítipo para TfR. De manera que, hasta que no se incluyan todas las características técnicas esenciales estructurales que permitan establecer algún efecto técnico en las reivindicaciones, no será posible reconocer los efectos técnicos mencionados por el solicitante en su argumento y no se podrá dar por superado el requisito de 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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009827		1°		2°		3°	X	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 31					
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 31	(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]).				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	3 a 25	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. 74, Reiv. 23), (Pág. 18, Líneas 27 a 30).				Y	



Oficio N° 13538 de 9 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009827

	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	-	-	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	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				
	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				
	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: (01/08/2023)					

