

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 9 de agosto del 2023, y a la reunión sostenida con la examinadora Paula Andrea Moreno.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **13538** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, la descripción, 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:

- Se eliminaron las **reivindicaciones 1, 6 y 19** actualmente presentadas.
- A lo largo del capítulo reivindicatorio se reemplazó la expresión "*aminoácido ácido*" con "*Glu o Asp*".
- En las actuales **reivindicaciones 2 y 20** (ahora reivindicaciones 1 y 17) se indicó que todas las modificaciones allí listadas son necesarias simultáneamente.
- En la **reivindicación 3** (ahora reivindicación 2) se reemplazó "*Glu y Ser*" por "*Glu o Ser*". Asimismo, se corrigió el error en la escritura de Leu.

- En la **reivindicación 8** actualmente presentada (ahora reivindicación 6) se eliminó la realización *a)* actualmente indicada. Asimismo, en los aminoácidos en la posición 380 se eliminó Tyr y Gln, y se agregó Glu. Esto encuentra soporte en, al menos, el párrafo 34 de la descripción actualmente presentada.
- La **reivindicación 17** actualmente presentada (ahora reivindicación 15) se hizo dependiente de las reivindicaciones 1 a 14.
- En la actual **reivindicación 22** (ahora reivindicación 19) se eliminó la expresión *"la secuencia de región variable de anticuerpo comprende"* que se encontraba repetida, así como la expresión *"o una combinación de las mismas"*.
- La **reivindicación 25** actualmente presentada (ahora reivindicación 22) se hizo dependiente de las nuevas reivindicaciones 17 a 20, y se eliminó la referencia a la capacidad de la proteína fusión para atravesar la barrera hematoencefálica.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **28 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:

- *"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".*

En este aspecto, me permite diferir de la opinión de la examinadora.

En primer lugar, me permito resaltar que, contrario a lo expresado por la examinadora, **no existe ninguna obligación a limitar el capítulo reivindicatorio a una sola reivindicación independiente.**

En este aspecto, el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 señala que *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención **o un grupo de invenciones relacionadas entre sí,** de manera que conformen un único concepto inventivo"* (Énfasis

añadido). Por lo tanto, dicha Decisión Andina de hecho permite la presencia de más de una reivindicación independiente dentro del capítulo reivindicatorio, al permitir la presencia de más de una invención.

De forma similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad y la Guía de Examen de Solicitudes de Patentes sobre Anticuerpos esgrimen consideraciones en línea con lo indicado en el citado artículo de la Decisión 486. En este sentido, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su página 105, indica:

*"La solicitud debe estar relacionada con una sola invención o, en caso de un **grupo de invenciones**, esas invenciones sólo pueden ser objeto de la misma solicitud si están vinculadas de tal manera entre sí que formen un solo concepto inventivo general.*

*Unidad significa que una **solicitud puede contener dos o más invenciones**, sólo si estas pertenecen a un solo concepto inventivo general."* (Énfasis añadido)

Por su parte, la Guía de Examen de Solicitudes de Anticuerpos indica que:

*"Una solicitud **puede contener dos o más invenciones siempre y cuando tengan un único concepto inventivo**. Se debe entender por "único concepto inventivo" al conjunto de características técnicas (o elementos) nuevas e inventivas que son comunes a todas las invenciones."* (Énfasis añadido)

En vista de los anteriores apartes, tanto de la legislación pertinente como de las guías de examen empleadas por esa Oficina, resulta claro que el capítulo reivindicatorio puede presentar más de una invención, es decir más de una reivindicación independiente, toda vez que se cumpla con el requisito de unidad de invención.

Teniendo en cuenta que la examinadora no presentó ninguna objeción respecto a la unidad de invención del capítulo reivindicatorio, reconociendo así el cumplimiento de este requisito, no existe ninguna obligación o restricción para el Solicitante en cuanto a tener que restringirse a una única reivindicación independiente. Por lo tanto, exigir la limitación del capítulo reivindicatorio a una única reivindicación independiente, tal como lo hace la examinadora, es una aplicación incorrecta de la Ley y de las directrices de examen de esa Oficina.

Ahora, quisiera llamar su atención al capítulo reivindicatorio modificado, ya que este ahora comprende solo dos reivindicaciones independientes, la reivindicación 1, que corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada, y se dirige a los dímeros de

polipéptidos Fc de esta solicitud; y la reivindicación 17, que corresponde a la reivindicación 20 actualmente presentada, y se dirige a las proteínas fusión Fab-dímero Fc.

En este sentido, si bien ambas reivindicaciones independientes se refieren a productos, cada una reclama un producto distinto. Por lo tanto, y teniendo en cuenta el cumplimiento del requisito de unidad de invención, no existe ninguna falta de concisión asociada al número de reivindicaciones independientes, por lo que solicito que se retire la objeción en este aspecto.

- 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.

En este aspecto, me permito diferir de la opinión de la examinadora, pues los dímeros de polipéptidos Fc están definidos de forma adecuada.

En este sentido, la reivindicación 1, de la cual dependen las reivindicaciones 2 a 15 que corresponden a las reivindicaciones 3 a 17 actualmente presentada, reclama un dímero de polipéptidos Fc que comprende a) un primer polipéptido Fc cuyo dominio CH3 tiene las modificaciones allí señaladas así como mutaciones L234A y L235A (denominadas mutaciones LALA), donde las mutaciones son determinadas según la SEQ ID NO: 3; y b) un segundo polipéptido Fc que no tiene sitio de unión al receptor de transferrina ni modificaciones que reduzcan la unión a FcγR.

Por lo tanto, la materia de la reivindicación 1 está debidamente definida, ya que las características y modificaciones al dominio CH3 que la hacen inventiva están determinadas tanto por la secuencia de aminoácidos sobre la cual se hacen las modificaciones, como por la posición de la modificación y el aminoácido reemplazante. En este punto vale la pena resaltar que la secuencia de una fracción cristalizante humana es conocida en el arte, y se encuentra consignada en la presente solicitud como la SEQ ID NO:1, e igualmente los sitios de unión a TfR o a FcγR son conocidos, o pueden ser determinados por la persona versada en la materia, especialmente teniendo en cuenta que la presente solicitud divulga las secuencias de las proteínas de dichos receptores.

En consecuencia, resulta claro que los dímeros de polipéptidos Fc se encuentran claramente definidos, de forma que el contenido y alcance de las reivindicaciones puede ser perfectamente determinado por la persona versada en la materia a la luz de las

enseñanzas de la descripción, quien podrá identificar si cada uno de los polipéptidos Fc tiene las características necesarias identificadas por la reivindicación 1.

Llegados a este punto, quisiera señalar que la caracterización proporcionada en la reivindicación 1 es suficiente, particularmente a la luz de las enseñanzas de la página 69 de la Guía de Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, que establece que

"Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención".

En este sentido, y como ya se mencionó, las características que definen esta invención y la diferencian del estado del arte son las modificaciones al dominio CH3 del primer polipéptido Fc, y la ausencia de un sitio de unión a TfR y de modificaciones que afecten la unión a FcγR en el segundo polipéptido Fc. Debido a que las secuencias de la región Fc, el sitio de unión a TfR y a FcγR son conocidas por la persona experta, no es necesario proporcionar características técnicas adicionales.

Adicionalmente, me permito señalar a la examinadora que esta solicitud se refiere a dos invenciones. La primera, los polipéptidos Fc con las modificaciones señaladas en el dominio CH3, los cuales son los que permiten que la segunda invención, las proteínas fusión Fab-dímero, logren su efecto terapéutico. Así, los dímeros de polipéptidos Fc son una "plataforma" sobre la cual se construyeron las mencionadas proteínas fusión, que son las que van a cumplir la función terapéutica aprovechando la capacidad de atravesar la BHE conferida por los dímeros de Fc.

Por lo anterior, si bien son las proteínas de fusión las que cumplen una función terapéutica, esta solo es posible gracias a las características de unión y transporte logradas por los dímeros Fc, las cuales son mostradas en los ejemplos de la descripción, como en el ejemplo 14.

Adicionalmente, la declaración de la examinadora de que solo existe evidencia de que los dímeros Fc solo son funcionales cuando se encuentran en la proteína fusión son contradictorios con su misma opinión vertida respecto al soporte de la descripción, en la que señala que sí hay evidencia técnica "concreta y explícita" para los dímeros de polipéptidos Fc, indicando un análisis inadecuado de las reivindicaciones.

Finalmente, quisiera resaltar que, como ya se desarrolló de manera amplia, las reivindicaciones definen clara y adecuadamente los polipéptidos Fc, y que, aunque la descripción proporciona ejemplos sobre su funcionalidad, una falta de evidencias sobre un

posible efecto técnico es un criterio evaluable para el nivel inventivo, no para la claridad, y por tanto la falta de efecto técnico no puede ni debe ser tomada como base para una objeción por falta de claridad.

En vista de todo lo anterior, tanto los argumentos que demuestran que la materia de las nuevas reivindicaciones 1 a 15 está debidamente caracterizada como las observaciones sobre el sustento y el efecto técnico que denotan un análisis inadecuado de la solicitud, solicito amablemente que esta objeción sea retirada.

- *"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."*
- *"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”.

Al respecto, por favor note que la reivindicación 1 actualmente presentada fue eliminada y que las nuevas reivindicaciones 1 y 17 (correspondientes a las actuales reivindicaciones 2 y 20) fueron modificadas para requerir todas las modificaciones (ocho u once dependiendo del caso) que se encuentran allí listadas. Por lo tanto, la característica funcional relativa a la unión a TfR está acompañada por todas las características estructurales que debe tener el dominio CH3 del primer polipéptido Fc para lograr dicha unión.

Ahora, respecto a las modificaciones o mutaciones que permiten la unión a FcγR, me permito señalarle a la examinadora que la materia de la presente solicitud no involucra la introducción de mutaciones que permitan la unión a dicho receptor. Por el contrario, esta solicitud excluye la presencia de mutaciones que impidan tal unión, la cual es una característica natural de los polipéptidos Fc. En consecuencia, la inclusión de modificaciones que permitan la unión a FcγR no es necesaria ya que dicha característica no hace parte de la invención a proteger.

Por otro lado, sobre la necesidad de indicar que los dímeros Fc son heterodímeros, me permito señalar que esto es, de hecho, innecesario. Como bien lo señala la examinadora, cada uno de los polipéptidos Fc que componen el dímero tiene modificaciones y, en general, características estructurales diferentes, las cuales están señaladas en las reivindicaciones. Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio ya indica que el primer y el segundo polipéptido son distintos, implicando así que el dímero es un heterodímero, e impidiendo que el alcance de las reivindicaciones incluya homodímeros del primer o el segundo polipéptido.

Así, la característica de que el dímero sea un heterodímero ya está incluida en las reivindicaciones, por lo que no es necesario incluirla de forma explícita, pues la persona versada en la materia, cuya perspectiva es la que debe ser tomada en cuenta al momento de estudiar el contenido de las reivindicaciones, reconocerá fácilmente, tras la lectura de las reivindicaciones, que la invención se refiere a un heterodímero.

En cuanto a la indicación de que las mutaciones LALA sean *cis* o *trans*, la misma caracterización proporcionada para el dominio CH3 del primer polipéptido Fc indica que estas se encuentran en el mismo polipéptido en el que está el sitio de unión a TfR, implicando que son mutaciones en *cis*, como lo puede reconocer el experto en bioquímica o biotecnología, por lo que no hace falta indicar esta característica de forma explícita.

Llegados a este punto, es necesario tener en cuenta que las reivindicaciones deben ser interpretadas desde la perspectiva de la persona con conocimientos medios en el arte, por lo que características implícitas que sean fácilmente reconocidas y entendidas por dicha persona no necesitan estar indicadas también de forma explícita, pues dicha persona versada al aplicar sus conocimientos en el arte puede entender la presencia de dichas características. Para ilustrar este punto, me permito llamar la atención de la examinadora a un ejemplo que involucra conocimiento común. Si una invención se refiere a una bicicleta con un marco de una aleación de metales que hacen que la bicicleta sea más liviana, la reivindicación correspondiente reclamará *"una bicicleta caracterizada porque su marco es de una aleación de los metales X y Y"*. Si bien dicha reivindicación no hace explícito que la bicicleta tiene dos ruedas, un asiento y un manubrio, el conocimiento en el arte indica que dichos elementos hacen parte de una bicicleta y por tanto parte de la invención, por lo que no hay necesidad de mencionarlas de forma explícita, pues el conocimiento medio ya permite saber que esos elementos están presentes.

Finalmente, respecto a la indicación de que el dímero de polipéptidos Fc se encuentra unido a un Fab, me permito reiterar que la presente invención se refiere tanto al dímero de polipéptidos Fc como a la proteína fusión Fab-dímero, donde la capacidad de atravesar la BHE está dada por las características del dímero, y la actividad terapéutica *per se* es cumplida por la proteína fusión. En este sentido, la caracterización dada a dichos polipéptidos en el capítulo reivindicatorio modificado, como ya se argumentó, es suficiente para describirlos de forma adecuada.

En vista de lo anterior, los dímeros de polipéptidos Fc están adecuadamente definidos tanto funcional como estructuralmente, incluyendo todas las características esenciales necesarias, y evitando características opcionales, de forma que la persona versada puede comprender adecuadamente la invención. En consecuencia, solicito que estas objeciones sean retiradas.

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

Por favor note que la expresión “aminoácido ácido” fue reemplazada con los aminoácidos específicos a los cuales se refiere (aspartato y glutamato), por lo que esta objeción a sido superada.

- “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.”.

A este respecto, por favor note que se ha hecho la corrección correspondiente, reemplazando “Le” con “Leu”, superando así esta objeción.

- “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 con llevan a dicho resultado”.

Por favor note que las reivindicaciones 1, 6 y 19 fueron eliminadas.

Ahora, sobre la reivindicación 20 (ahora reivindicación 17) que indica que la proteína fusión allí reclamada “se puede transportar en forma activa a través de la BHE”, me permito señalar que dicha característica funcional está acompañada de la caracterización estructural necesaria para definir dicha proteína fusión.

En este sentido, por favor note que la Guía de Examen de Solicitudes de Patente, en su página 79 indica que un resultado a alcanzar “Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”. Asimismo, la Guía de Examen de Solicitudes de Anticuerpos en sus páginas 35 y 36 indica:

“Cuando las reivindicaciones reclamen un producto o un procedimiento definido por sus características técnicas esenciales, el solicitante podrá incluir o acompañar dichas características con resultados a alcanzar.

Por lo tanto, si la reivindicación independiente menciona todas las características técnicas esenciales de la invención y además hace referencia a resultados a alcanzar, o si estos últimos se encuentran en las reivindicaciones dependientes, no se objetará la información relativa a los resultados a alcanzar por Art. 30."

En este sentido, y como ya se ha argumentado en ocasiones anteriores, debido a que la actual reivindicación 20 (ahora reivindicación 17) menciona las características estructurales esenciales necesarias, es posible que la reivindicación incluya resultados a alcanzar sin que ello implique una falta de claridad, pues no se refiere a cualquier alternativa que cumpla esa función, sino que está limitada a aquellas proteínas que cumplan con todas las características estructurales necesarias.

Por lo tanto, dicha reivindicación cumple con los requisitos necesarios de claridad en lo relativo a la caracterización estructural adecuada, que permiten la inclusión de resultados a alcanzar de acuerdo con las distintas guías de examen usadas por esa Oficina, por lo que solicito que esta objeción sea retirada.

- "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".

Al respecto, me permito resaltar que las reivindicaciones 8 y 9 (ahora reivindicaciones 6 y 7) son dependientes de la reivindicación 2 (ahora reivindicación 1). En este sentido, y en su calidad de dependientes, ellas presentan una lista más acotada de alternativas estructurales dentro del alcance de la reivindicación independiente, permitiendo una definición cada vez más restringida de la invención.

En este punto, me permito resaltarle a la examinadora que una reivindicación independiente puede usarse para i) presentar un conjunto de características esenciales más restringido que el señalado en la reivindicación independiente, manteniéndose dentro del alcance de esta última, o ii) para agregar características adicionales.

Siendo así, que una reivindicación dependiente se refiere a un conjunto más restringido de características no implica una falta de concisión, debido a que al declarar características más específicas no se refiere exactamente a la misma invención de la reivindicación independiente, pues en realidad reclama una forma mucho más específica de la invención, por lo que no hay redundancia. Por lo tanto, solicito que esta objeción sea retirada.

- *"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."*

Al respecto, quisiera señalar que, contrario a lo que indica la examinadora, la SEQ ID NO:4 sí corresponde a uno de los clones desarrollados en la presente solicitud. En este sentido, me permito llamar la atención de la examinadora al listado informal de secuencias presentado en la descripción, en donde se indica a qué corresponde cada una de las secuencias divulgadas, donde se indica que la SEQ ID NO: 4 corresponde al clon CH3C.1, mientras que la secuencia del dominio CH3 nativo corresponde a la SEQ ID NO: 3.

En vista de lo anterior, solicito que esta objeción sea retirada.

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

Frente a estas objeciones, por favor note que, atendiendo la solicitud de la examinadora, se hicieron las correcciones de los errores tipográficos en las reivindicaciones 3 y 21 (ahora reivindicaciones 2 y 18), y se eliminó la expresión "o una combinación de las mismas" de la reivindicación 22 (ahora reivindicación 19). 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, la examinadora continúa considerando que la descripción únicamente proporciona evidencias para dímeros de polipéptidos Fc

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.

Adicionalmente, y en respuesta a los argumentos presentados, la examinadora agrega que la objeción persiste debido a que las formas de la invención reclamadas no pueden asociarse con la evidencia técnica presente en la descripción, por lo que tampoco puede asociarlas con las características funcionales indicadas en las reivindicaciones, reiterando que solo hay evidencias para las realizaciones mencionadas arriba.

Frente a este señalamiento, la examinadora está aduciendo una falta de suficiencia de la divulgación basándose en la existencia de evidencia de un efecto técnico, lo cual es incorrecto, pues dicho criterio no hace parte de los aspectos a evaluar para la determinación de la suficiencia de acuerdo con la Guía de Examen de esa Oficina y la Decisión Andina 486.

En este aspecto, el artículo 28 de la Decisión 486 indica lo siguiente:

"Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención."*

A partir de lo anterior, resulta claro que la existencia de evidencia suficiente para demostrar un efecto técnico **no es un criterio para determinar la suficiencia de la descripción**. De hecho, esa característica se relaciona más con la evaluación del nivel inventivo, que se rige por el artículo 18 de la Decisión 486, y por tanto tomarla como base para elevar una objeción por artículo 28 resulta en una incorrecta aplicación de las disposiciones de dicha Decisión.

En este sentido, me permito señalar que la presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el citado artículo de la Decisión.

En este sentido, el requisito del literal a) sobre la indicación del sector tecnológico se satisface en el resumen de la solicitud, en donde se indica sector y subsector tecnológico.

Respecto al literal b), la tecnología anterior, junto con las correspondientes referencias a los documentos que se mencionan, se presenta en la sección de antecedentes de la descripción.

La descripción de la invención mencionada en el literal c) es proporcionada en las secciones “*compendio*” y “*descripción detallada de la invención*”.

La reseña de los dibujos, que están presentes en esta solicitud, se presenta en la sección “*breve descripción de las figuras*”.

En cuanto a la descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar la invención, mencionada en el literal e), esta es proporcionada en los distintos ejemplos de la descripción, los cuales proporcionan toda la información necesaria para ejecutar y replicar la invención, desde la identificación de los residuos relevantes hasta métodos de producción de las moléculas de unión de esta solicitud o formas de evaluación de sus propiedades funcionales.

Finalmente, en cuanto a la indicación de cómo la invención es industrialmente aplicable, esto es indicado tanto en el resumen como la sección de “*campo*” y la descripción detallada, al indicar que la presente solicitud se refiere a moléculas de unión con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, los cuales pueden ser usados en la fabricación de productos farmacéuticos para tratar condiciones cerebrales.

Siendo así, la descripción de esta solicitud cumple con todos los aspectos indicados por el artículo 28 de la Decisión 486 como necesarios para determinar que la divulgación es suficiente, y por tanto cumple con dicho requisito.

Adicionalmente, la Guía de Examen de esa Oficina señala respecto a la suficiencia de la descripción:

*“la descripción debe contener la suficiente información técnica para que la persona medianamente versada en la materia **pueda poner en práctica (o reproducir) la invención**, y esto debe ser posible sin necesidad de realizar un esfuerzo inventivo que sea superior a sus habilidades ordinarias”.* (Énfasis añadido)

En este sentido, dicha guía tampoco considera que la evidencia de un efecto técnico sea un criterio para determinar la suficiencia del efecto técnico. Por el contrario, establece que la suficiencia se da al tener información suficiente para que la persona versada en la materia pueda replicar la invención sin necesidad de hacer un esfuerzo inventivo.

En este aspecto, me permito señalar que la presente solicitud provee toda la información necesaria para que la persona versada pueda replicar la presente invención. Así, el ejemplo 11 enseña cómo identificar las modificaciones que son clave para que la molécula pueda unirse a TfR y cruzar la BHE. Por su parte, los ejemplos 3, 4, 12 y 13 enseñan métodos para diseñar los polipéptidos Fc y a producirlos mediante generación de bibliotecas de expresión en fagos, así como la construcción de una biblioteca de variantes de CH3C.18.

Asimismo, el ejemplo 5 enseña cómo hacer la evaluación de la disminución del conteo de reticulocitos y de la actividad efectora.

Por lo tanto, los ejemplos de la descripción proporcionan toda la información necesaria para que la persona versada en la materia pueda generar los dímeros de polipéptidos Fc de esta solicitud, identificando los residuos relevantes para las propiedades de interés y diseñando y obteniendo las moléculas de unión, y evaluar si las moléculas obtenidas tienen las propiedades de no reducir el conteo de reticulocitos y no afectar la actividad efectora.

Así, las enseñanzas de la descripción son suficientes para que la persona versada replique la invención, indicando así el cumplimiento del requisito de suficiencia de la descripción.

Adicionalmente, y sin perjuicio de lo anterior, quisiera resaltar que la presente descripción si divulga y desarrolla las alternativas recitadas en la nueva reivindicación 1. Dichas modificaciones están soportadas en, por ejemplo, la tabla 4, que presenta las múltiples alternativas estructurales exploradas en la solicitud y reclamadas en las reivindicaciones.

Ahora, vale la pena resaltar que las SEQ ID NO: 1 y 3, que son mencionadas como secuencias de referencia a lo largo del capítulo reivindicatorio, corresponden a la secuencia de un fragmento Fc silvestre, y a un dominio CH3, respectivamente, y que 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, como se detalla en los distintos ejemplos, el alcance actual de las reivindicaciones está plenamente soportado por las enseñanzas de la descripción.

Es más, las secuencias mencionadas por la examinadora solo son algunas de las obtenidas para los distintos clones desarrollados, y esta solicitud presenta información técnica sobre otras realizaciones de los dímeros de interés más allá las realizaciones mencionadas por la examinadora. 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, la descripción divulga la invención de manera suficiente la invención para que esta pueda ser reproducida por la persona versada en la materia en todo el alcance de las reivindicaciones, cumpliendo así con el requisito de suficiencia de la descripción establecido en el artículo 28 de la Decisión 486, por lo que solicito que esta objeción sea retirada.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, la examinadora considera que las reivindicaciones 1 a 31 no son inventivas a la luz de D1 (US20100093979) y D2 (WO2012032080).

En este aspecto, la examinadora señala que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención de la reivindicación 1, pues divulga un dímero de regiones Fc, silvestres o modificadas, que pueden unirse a TfR y donde las modificaciones incluyen sustituciones en el dominio CH3, el polipéptido Fc tiene unión potencial a Fc α R1 e incluye inserciones de glutamato o leucina entre las posiciones 386 y 387.

Así, señala que la diferencia entre D1 y la reivindicación 1 es que el primero no divulga una modalidad particular del dímero con una mutación E387 y que sea capaz de unirse a Fc χ R.

Sin embargo, la examinadora señala que no hay evidencia de que dicha modalidad particular tenga un efecto técnico asociado, ya que la evidencia en la descripción indica que las once mutaciones listadas en la reivindicación son necesarias simultáneamente para lograr la unión a TfR. Asimismo, señala que tampoco es posible atribuir un efecto técnico a la unión a Fc χ R, pues la reivindicación no menciona ninguna característica que permita esa unión, pues no se proporciona caracterización estructural del segundo polipéptido Fc.

Asimismo, señala que D1 ya incluía dentro de sus posibles modificaciones una inserción de glutamato entre las posiciones 386 y 387, lo que resulta en un glutamato en posición 387, lo que coincide con una de las posibles alternativas cubiertas por la reivindicación 1, por lo que la examinadora concluye que la reivindicación 1 es obvia frente a D1.

Además, señala que las reivindicaciones 2 y 26-31 no agregan ninguna característica adicional que aporte nivel inventivo, por lo que ellas tampoco cumplen dicho requisito.

Por otra parte, y respecto al nivel inventivo de la reivindicación 3, la examinadora señala que D1 es el estado del arte más cercano, pues divulga un dímero de polipéptidos Fc con las características ya mencionadas. En este sentido, la examinadora señala que la diferencia entre D1 y la reivindicación 3 consiste en las modificaciones en las posiciones 380, 391, 392 y 415, que pueden ser Trp, Leu o Glu en la posición 380; Ser, Thr, Gln o Phe en la posición 391; Gln, Phe o His en la posición 392; y Glu o Ser en la posición 415.

Sin embargo, la examinadora considera que no es posible asociar un efecto técnico a dicha diferencia aduciendo faltas de claridad y la necesidad de tener todas las modificaciones simultáneamente. Además, agrega que D2 ya divulga métodos para preparar mutantes de dominios CH2 y CH3 con al menos una mutación puntual, como la mutación K392R, donde los mutantes producidos tienen una secuencia idéntica a las posiciones 111 a 159 de la SEQ ID NO: 4.

Por lo tanto, concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir cualquier mutación adicional divulgada en D2 en el dominio CH3 del dímero Fc de D1, derivando de forma obvia la invención de la reivindicación 3, por lo que no es inventiva.

Además, señala que las reivindicaciones 4 a 25 no agregan ninguna característica que confiera nivel inventivo, por lo que también son consideradas obvias.

Finalmente, y en respuesta a los argumentos presentados en mi respuesta al Oficio anterior, la examinadora señala que características como la conformación en cis de las mutaciones LALA del dímero, que es un heterodímero, o la ausencia de enlazadores peptídicos no se encuentran indicadas en las reivindicaciones, por lo que no las puede tomar como características que hagan inventiva a la solicitud. Asimismo, reitera que para que las moléculas de unión presenten su función en TfR se necesitan todas las mutaciones listadas en las reivindicaciones, no solo algunas de ellas, por lo que no podrá reconocer ningún efecto técnico hasta que las reivindicaciones requieran tener todas las mutaciones de forma simultánea.

Frente a los señalamientos anteriores, me permito llamar la atención de la examinadora a los siguientes argumentos, por medio de los cuales se superan las mencionadas objeciones y se demuestra que el capítulo reivindicatorio modificado cumple con el requisito de nivel inventivo.

En primer lugar, quisiera llamar la atención de la examinadora sobre el análisis hecho a la reivindicación 3. Por favor note que la nueva reivindicación 2 (correspondiente a la actual reivindicación 3) declara lo siguiente:

"El dímero de polipéptidos Fc modificado de la reivindicación 1, en donde el dominio CH3 modificado comprende además una, dos, tres o cuatro sustituciones seleccionadas de las siguientes: Trp, Leu o Glu en la posición 380; Ser, Thr, Gln o Phe en la posición 391; Gln, Phe o His en la posición 392; y Glu o Ser en la posición 415, de acuerdo con la numeración de EU y determinadas con referencia a la SEQ ID NO: 3".

A partir de esto, vale la pena resaltar que las características que menciona la examinadora como aquellas que son anticipadas por D2 **no hacen parte de las características de la reivindicación 3**. En este sentido, por favor note que la reivindicación 3 no considera ninguna mutación K392R, pues R no hace parte del grupo de aminoácidos que se pueden tener reemplazando en la posición 392. Asimismo, el análisis sobre como la SEQ ID NO:1 de D2 anticipa las posiciones 111 a 159 de la SEQ ID NO: 4 de esta solicitud, no corresponde con las características indicadas en la reivindicación 3, pues esta ni siquiera menciona a la SEQ ID NO:4, mucho menos posiciones específicas de esta.

Por lo tanto, resulta evidente que el mismo análisis realizado por la examinadora resulta en un producto completamente distinto al de la reivindicación 3 (ahora reivindicación 2), indicando así que esta no puede ser anticipada por la combinación de D1 y D2, y por lo tanto es inventiva.

Ahora, y sobre el nivel inventivo de las reivindicaciones independientes 1 y 17 (correspondientes a las reivindicaciones 2 y 20 actualmente presentadas), la examinadora señala que no es posible reconocerlo debido a la opcionalidad de las 8 u 11 mutaciones listadas, que considera son necesarias simultáneamente para lograr las propiedades de unión, y a la falta de indicaciones respecto a la presencia y configuración cis de las mutaciones LALA.

Sobre dichas características, en primer lugar, quisiera resaltar que las reivindicaciones 1 y 17 fueron modificadas según lo señalado por la examinadora, de forma que ahora requieren todas las ocho (reivindicación 1) y once mutaciones (reivindicación 17) en el dominio CH3. Por otro lado, respecto a la configuración cis-LALA, esta característica ya estaba contemplada en las reivindicaciones al indicar que el primer polipéptido incluye un dominio CH3 modificado que tiene tanto un sitio de unión a TfR como las mutaciones LALA, características que no están en el segundo polipéptido.

Así, frente a la necesidad de que tanto el sitio de unión a TfR como las mutaciones LALA se encuentren necesariamente en el mismo dominio CH3, la persona versada en la materia podrá reconocer que estas características se encuentran en configuración *cis*.

En este punto, vale la pena resaltar que las reivindicaciones se escriben teniendo en cuenta el conocimiento medio en el campo técnico, y que deben ser interpretadas desde la perspectiva de la persona versada en dicha área. Así, características que resultan obvias para la invención, ya sea porque son inherentes a la materia reclamada o porque se sobreentiende que, a partir de las características señaladas, están presentes en la invención, no tienen que estar explícitamente escritas en la reivindicación, pues la persona versada en la materia al leer las reivindicaciones entiende que están incluidas.

Por lo tanto, debido a que la persona versada entiende que, al indicar que tanto el sitio de unión a TfR como las mutaciones LALA se encuentran necesariamente en el mismo dominio CH3, la molécula tiene una configuración *cis*, no es necesario indicarlo de forma explícita.

Por ende, las reivindicaciones independientes ya incluyen las características técnicas estructurales que la examinadora considera como necesarias para poderles atribuir el efecto técnico que se ha argumentado en ocasiones anteriores. En este sentido, vale la pena resaltar que las reivindicaciones declaran las características esenciales de la invención, tal que aquello que no está escrito es porque la persona versada entiende que esa característica está presente, o porque no hace parte de la invención.

En este sentido, volviendo sobre las enseñanzas del citado arte previo, y como ya ha sido señalado previamente, D1 divulga péptidos que comprenden dos o más regiones Fc unidas de forma contigua por un enlazador peptídico, que mejoran la función efectora mediada por células dada por la unión a FcγR, FcαRI, o ambos.

Tras la lectura atenta de las reivindicaciones, resulta claro que esta **invención no une sus polipéptidos Fc mediante enlazadores peptídicos**, pues no hay ninguna indicación en la descripción o en las reivindicaciones de que tal enlazador esté presente. En este sentido, la aseveración de la examinadora de que tal característica no puede ser tomada en cuenta ya que las reivindicaciones no expresan categóricamente la ausencia de dicho enlazador carece de lógica, pues las reivindicaciones declaran las características que definen la invención, es decir cuya presencia es necesaria, y por tanto se sobreentiende que la ausencia de indicación sobre la presencia de una característica, en este caso un enlazador peptídico, implica que esta **no hace parte de la invención**.

Por tanto, una primera diferencia entre la presente invención y D1 es la ausencia del enlazador peptídico, lo cual no es sugerido por dicho documento, pues este no menciona la posibilidad o las implicaciones de suprimir dicho enlazador.

Adicionalmente, D1 tampoco menciona o sugiere la característica de que el dímero de polipéptidos Fc se una a TfR mientras retiene la unión a FcγR sin disminuir el conteo de reticulocitos, lo cual se logra al tener las mutaciones LALA en el mismo dominio CH3 que

contiene las ocho u once mutaciones que favorecen la unión a TfR, es decir la configuración *cis* implicada en la presente invención, mientras la unión a FcγR del segundo polipéptido Fc se mantiene inalterada. Por lo tanto, este documento no ofrece ninguna enseñanza en cuanto a cuáles son los residuos y las posiciones relevantes y necesarias para permitir la unión a TfR a través del dominio CH3, mucho menos sugiere el conjunto específico de ocho u once modificaciones simultáneas necesarias para lograr dicha unión. Asimismo, D1 es transparente en cuanto a la inclusión de las mutaciones LALA, así como del efecto de su configuración *cis* en la disminución de la pérdida de reticulocitos.

Dichas falencias de D1 no pueden ser solventadas por D2, que se refiere a la producción de mutantes Fc con modificaciones que mejoren la termoestabilidad de las moléculas, pero no incluye ninguna indicación de posibles modificaciones, mucho menos grupos de modificaciones, que permitan la unión a TfR en una configuración que además reduzca la pérdida de reticulocitos.

Por tanto, la falta de enseñanzas de D1 no puede ser subsanada por D2, pues este tiene las mismas carencias. Por lo tanto, tanto D1 y D2 por separado, como la combinación de ambos documentos, es insuficiente para anticipar la invención tal como se reclama, debido a la ausencia de enseñanzas respecto a las modificaciones que permiten la unión a TfR y respecto al efecto de las mutaciones LALA y su configuración. Por consiguiente, la materia de las nuevas reivindicaciones 1 y 17 no puede ser anticipada de forma obvia a partir del art previo, por lo que es inventiva.

Debido a que las demás reivindicaciones dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1 y/o la reivindicación 17, ellas también son inventivas al menos por las razones presentadas arriba.

En vista de todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, por lo que solicito que las objeciones en este aspecto sean retiradas.

6. CONCLUSIÓN

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

Asimismo, la descripción actualmente presentada contiene toda la información necesaria para que la persona versada pueda replicar la invención, cumpliendo con el requisito de suficiencia de acuerdo con el artículo 28 de la Decisión 486/2000.

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.

7. 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 la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **13538**.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **206 a 214** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **28 reivindicaciones**.

9. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. 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**