

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 “PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN PROGRANULINA”-Clase C07K 19/00.-Expediente de presentación No. NC2020/0015865.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de abril de 2023 y a mi solicitud de plazo del 7 de junio de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6544** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, reivindicaciones relativas a uso, la descripción, la novedad y el nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos 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.

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del Solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Señor Examinador en su concepto técnico. Dichas nuevas reivindicaciones encuentran sustento así:

Nuevas reivindicaciones	Soporte
1	Reivindicaciones 1, 19 y 22 actualmente presentadas
2, 3	Reivindicación 2 actualmente presentada
4 a 7	Reivindicación 3 actualmente presentada
8	Reivindicación 4 actualmente presentada
9	Reivindicaciones 5 y 22 actualmente presentadas
10, 11	Reivindicación 6 actualmente presentada

12 a 15	Reivindicación 7 actualmente presentada
16	Reivindicación 8 actualmente presentada
17	Reivindicación 9 actualmente presentada
18, 19	Reivindicación 10 actualmente presentada
20	Reivindicación 11 actualmente presentada
21	Reivindicación 12 actualmente presentada
22	Reivindicación 13 actualmente presentada
23	Reivindicación 14 actualmente presentada
24	Reivindicación 15 actualmente presentada
25	Reivindicación 16 actualmente presentada
26	Reivindicación 17 actualmente presentada
27	Reivindicación 18 actualmente presentada
28	Reivindicación 19 actualmente presentada
29, 30	Reivindicación 22 actualmente presentada
31, 32	Reivindicación 23 actualmente presentada
33, 34	Reivindicación 24 actualmente presentada
35, 36	Reivindicación 25 actualmente presentada
37	Reivindicaciones 19, 22, 28 y 30 actualmente presentadas
38, 39	Reivindicación 29 actualmente presentada
40, 41	Reivindicación 31 actualmente presentada
42	Reivindicaciones 19, 22, 34 y 36 actualmente presentadas
43, 44	Reivindicación 33 actualmente presentada
45, 46	Reivindicación 35 actualmente presentada
47, 48	Reivindicación 37 actualmente presentada
49, 50	Reivindicación 39 actualmente presentada
51	Reivindicaciones 19, 22 y 40 actualmente presentadas
52, 53	Reivindicación 41 actualmente presentada
54 a 57	Reivindicación 42 actualmente presentada
58	Reivindicación 43 actualmente presentada
59	Reivindicación 44 actualmente presentada
60, 61	Reivindicación 45 actualmente presentada
62, 63	Reivindicación 46 actualmente presentada
64	Reivindicación 48 actualmente presentada
65 a 72	Párrafos [0452], [0453], [0463] y [0466] de la descripción actualmente presentada

De acuerdo con lo anterior, **el nuevo capítulo reivindicatorio queda constituido por 72 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de proteínas de fusión que comprenden progranulina, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, cumpliendo a cabalidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio estudiado, el Señor Examinador realiza la siguiente observación:

- *"Las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 7, 25,27, 40 a 42, 47 y 54 no son claras ni presentan sustento porque reclaman 'una variante' o '90%' o 'Fc tiene una identidad de la secuencia de aminoácidos de al menos 75 %, o al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 % o 95 %, en comparación con el polipéptido Fc de tipo salvaje correspondiente' o 'que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212', lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica y abarca una cantidad de posibilidades aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar la expresión variante y los porcentajes de identidad.*

La reivindicación 1 no es clara porque no menciona que el primer y el segundo polipéptido Fc se unen al receptor de transferrina (TfR). Se evidencia que dicha característica es esencial, por lo tanto, se sugiere incluirla en la reivindicación independiente."

En relación con esta objeción, me permito señalar que la nueva reivindicación 1 ahora comprende características adicionales que definen de manera más clara la invención en comparación con la reivindicación 1 actualmente presentada. Específicamente, esta reivindicación ahora define la proteína reclamada por comprender un polipéptido de progranulina, un primer polipéptido Fc unido al polipéptido de progranulina, un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina (TfR); y el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprende al menos una posición seleccionada entre las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, de acuerdo con la numeración EU. Asimismo, características similares a las mencionadas se ven

reflejadas en las nuevas reivindicaciones 9 y 51 (basadas en las reivindicaciones 5 y 40 objetadas).

Adicionalmente, el nuevo capítulo reivindicatorio ya no hace referencia a variantes de las secuencias reclamadas, mientras que las reivindicaciones que comprenden porcentajes de identidad ahora dependen de nuevas reivindicaciones que detallan las posibles sustituciones que comprende la proteína reclamada, dando así soporte a dichos porcentajes.

Del mismo modo, me permito resaltar que los elementos sugeridos por el examinador a ser incluidos ahora se encuentran presentes en la nueva reivindicación 1, con lo cual se atienden en su totalidad las objeciones elevadas por el examinador, por lo que solicito que las mismas sean retiradas.

- *"La reivindicación 40 no es clara porque menciona 'donde el polipéptido Fc contiene una o más modificaciones que promueven su heterodimerización a otro polipéptido Fc', lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere caracterizar el polipéptido por la estructura completa del mismo y mencionar las mutaciones específicas del polipéptido Fc."*

En relación con esta objeción, me permito señalar que la nueva reivindicación 51 (basada en la reivindicación 40 objetada) comprende las características técnicas estructurales del polipéptido reclamado, en donde se menciona además las mutaciones específicas del mismo.

Teniendo en cuenta esto, la característica relacionada con la promoción de la heterodimerización a otro polipéptido Fc podrá estar presente en la reivindicación, de acuerdo con lo establecido en el numeral 2.6.5.8 de la Guía para el examen de patentes, que indica que:

"El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención."

Así las cosas, la materia reclamada es completamente clara, por lo que solicito que se dé por superada toda objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 2, 3, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 20 a 27, 49, 51 y 52 no son claras porque mencionan 'opcionalmente', sin embargo, se evidencia que las características relativas a las modificaciones del Fc son esenciales, por lo tanto, no pueden ser*

opcionales. Se sugiere en la reivindicación independiente mencionar las mutaciones específicas de cada Fc.”

En relación con esta objeción, el término *opcionalmente* no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio, y la materia comprendida en las reivindicaciones que comprendían dichas expresiones se encuentran reescritas en reivindicaciones individuales. En consecuencia, la objeción queda completamente superada.

- *"Las reivindicaciones 17, 18, 25 y 26 no son claras porque mencionan '(i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no tienen una función efectora, o (ii) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc incluyen una modificación que reduce la función efectora' o 'cambios de aminoácidos con respecto a la secuencia Fc natural que extiende la semivida en suero' o 'la unión la proteína al receptor de transferrina no inhibe sustancialmente la unión de la transferrina al receptor de transferrina' o 'la absorción del polipéptido de progranulina en el cerebro es al menos diez veces mayor en comparación con la absorción del polipéptido de progranulina en ausencia del primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc, o en comparación con la absorción del polipéptido de progranulina sin las modificaciones del primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc que dan como resultado la unión al receptor de transferrina' o 'el primer polipéptido Fc no se modifica para unirse a un receptor de la barrera hematoencefálica y el segundo polipéptido Fc se modifica para unirse específicamente a un receptor de transferrina, o (ii) el primer polipéptido Fc se modifica para unirse específicamente a un receptor de transferrina y el segundo polipéptido Fc no se modifica para unirse a un receptor de la barrera hematoencefálica' o 'contiene una o más modificaciones que promueven su heterodimerización a otro polipéptido Fc', los cuales son considerados resultados a alcanzar y no definen estructuralmente las mutaciones del primer y segundo Fc que llegan a dichos resultados. Se sugiere incluir las mutaciones específicas de cada Fc que llegan a esos resultados.”*

Frente a esta objeción, me permito señalar que las nuevas reivindicaciones 26, 27 y 51 presentan las características técnicas esenciales de la invención que se pretende proteger con esta solicitud, específicamente las características estructurales de las proteínas y polipéptidos protegidos, incluyendo las sustituciones presentes en las secuencias de los mismos.

En este sentido, considerando que la materia reclamada está definida en términos de sus características estructurales, así como lo establecido en el numeral 2.6.5.8 de la Guía de patentes previamente citado, me permito concluir que estas reivindicaciones

gozan de claridad, por lo que solicito atentamente que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque reclama más de una reivindicación independiente de producto, repitiendo de esta manera la materia a proteger. Se sugiere unificar las reivindicaciones mencionando solo una reivindicación independiente de producto que comprenda todas las características técnicas esenciales tanto funcionales como estructurales de la proteína de fusión, se evidencia en el capítulo descriptivo proteínas de fusión con características técnicas estructurales específicas y las otras características en las reivindicaciones dependientes."*

Con respecto a esta objeción, por favor note que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende un número menor de reivindicaciones independientes que reflejan de manera adecuada la materia que se pretende proteger.

Al respecto, la Guía de Examen de patentes establece en su numeral 2.6.4.1 que *"La solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de producto o de proceso"*, por lo cual no es necesario unificar la materia a solo una reivindicación independiente, tal como lo sugiere el examinador.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es conciso, por lo que solicito atentamente que se reconsidere esta objeción.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar una prensa giratoria para comprimir un material alimenticio de prensado y procesos para prensar una tableta alimenticia, que son objeto de la invención, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3.3. Reivindicaciones relativas a un uso

Por otro lado, el examinador indica que la reivindicación 53 no es patentable de acuerdo con el artículo 14 de la Decisión 486 del 200, toda vez que se refiere al uso de la proteína.

En relación con lo anterior, me permito señalar que la reivindicación objetada no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio, con lo cual solicito que se retire esta objeción.

4. **DESCRIPCIÓN**

Por otro lado, el examinador asegura que la descripción no divulga de manera suficiente la invención, toda vez que la solicitud reclama variantes, porcentajes de identidad, y diferentes mutaciones no especificadas, que abarcan un sinnúmero de posibles proteínas que no permiten reproducir la invención o extrapolar los efectos técnicos reportados.

Al respecto, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio ahora define las posibles mutaciones específicas que comprenden las proteínas y polipéptidos, con lo cual no se pretende cubrir materia que no está descrita de manera suficiente en la descripción presentada, y menos aún que no pueda ser replicada con las enseñanzas comprendidas en la misma.

En consecuencia, el capítulo descriptivo sí define la invención de manera suficiente, con lo cual cumple a cabalidad con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 del 2000.

5. **NOVEDAD**

Por otro lado, el examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 a 10, 16 a 19, 25 a 27, 40 a 43, 47, 48 y 54 a la luz del documento **WO2016207240 (D1)**, afirmando que este documento anticipa todas las características técnicas esenciales de la invención definida por dichas reivindicaciones.

En relación con esta objeción, me permito señalar que las nuevas reivindicaciones 1, 9 y 51 (basadas en las reivindicaciones 1, 5 y 40 actualmente presentadas) ahora definen que al menos uno de los polipéptidos Fc de la proteína o polipéptido reclamados por dichas reivindicaciones, dependiendo el número de polipéptidos Fc presentes, se unen específicamente a un receptor de transferrina y presentan unas mutaciones específicas, tal como se describían en la reivindicación 22 del capítulo estudiado, que no son divulgadas o pueden ser anticipadas por las enseñanzas del documento D1.

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones definen que las proteínas reclamadas comprenden al menos un polipéptido de progranulina, la cual no es anticipada de ninguna manera en el documento D1 como elemento de los anticuerpos que divulga.

Teniendo en cuenta lo anterior, la materia contenida en el nuevo capítulo reivindicatorio sí cumple con el requisito de novedad establecido en el artículo 16 de la

Decisión 486 de la Comunidad Andina a la luz del estado del arte anterior y el documento citado por el examinador, por lo que solicito retirar toda objeción a este respecto.

6. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 11 a 15, 20 a 24, 28 a 39, 44 a 46 y 49 a 52 actualmente presentadas carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2016207240 (D1)** y **WO2010022175 (D2)**.

Al respecto, el documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definido en la reivindicación 11, ya que divulga una proteína de fusión que comprende un polipéptido de progranulina unido a una región Fc, donde dos regiones Fc pueden formar un dímero, asimismo, dicha proteína atraviesa la barrera hematoencefálica para el tratamiento de trastornos asociados con la progranulina, en donde la diferencia con la invención consiste en no menciona las modificaciones específicas en el polipéptido., y el efecto atribuido a dichas modificaciones consiste en la capacidad de heterodimerización de la proteína reclamada.

No obstante, la inclusión de modificaciones en la región Fc para proporcionar heterodimerizaciones se divulga en el documento D1, toda vez que este documento divulga mutaciones puntuales para los polipéptidos Fc que conforman la proteína que protege este documento, y también es de conocimiento de la persona normalmente versada en la materia que la heterodimerización es importante para que la proteína atraviese el BBB.

Así las cosas, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir las modificaciones en las regiones Fc, de acuerdo con D1, en la proteína de fusión de D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 11, por lo que la considera obvia y carente de nivel inventivo.

En línea con lo anterior, concluye que las reivindicaciones dependientes 12 a 15, 20 a 24, 28 a 39, 44 a 46, 49 a 52, al no mencionar características que confieran nivel inventivo a la reivindicación 11, estas tampoco serían inventivas.

Teniendo en cuenta las objeciones anteriores, **me permito señalar que las enseñanzas de los documentos D2 y D1, ya sea por separado o combinadas, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia las proteínas de fusión que comprenden progranulina, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.**

Al respecto, me permito resaltar que las nuevas reivindicaciones están dirigidas a proteínas o polipéptidos que comprenden al menos un polipéptido de progranulina y se unen específicamente a un receptor de transferrina (TfR), en donde las modificaciones de aminoácidos en el polipéptido Fc de la proteína le confieren la capacidad de unirse específicamente a TfR, además de mejorar su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas del inglés) uniéndose a TfR (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 9 y 17 de la descripción). Estas proteínas de fusión se pueden utilizar para tratar trastornos asociados a progranulina, como la demencia frontotemporal (DFT).

En este sentido, ninguno de los documentos citados D1 y D2 enseñan o sugieren las modificaciones puntuales realizadas al polipéptido Fc para unirse a un receptor, y mucho menos a un receptor BBB, tal como TfR.

Particularmente, el enfoque de D2 está en la detección de compuestos que modulan la interacción entre sortilina y progranulina, y la fusión de un polipéptido de progranulina y una región Fc se describe simplemente como una opción que no fue desarrollada y que tampoco tenía relación con problema técnico resuelto en este documento. Así, todos los desarrollos que implican la presencia de polipéptidos Fc o fragmentos de los mismos se refieren a polipéptidos de sortilina o progranulina específicamente, lo cual es completamente diferente a los polipéptidos de Fc que se unen a TfR de la invención. Al revisar los apartes señalados por el examinador como aquellos que anticipan la presencia de la región Fc, es claro que los mismos hacen alusión únicamente a los polipéptidos de sortilina o progranulina, los cuales de ninguna manera se espera que sean capaces de unirse al TfR, tal como sí lo hace la invención.

Así las cosas, me permito señalar que, contrario a lo afirmado por el examinador, existen más diferencias entre la divulgación de D2 y la materia reclamada, toda vez que D2 no solamente falla en divulgar unas sustituciones específicas, sino que no divulga una región Fc independiente del polipéptido de progranulina que se una a TfR y que, simultáneamente, tenga la capacidad de formar heterodímeros. En consecuencia, el problema técnico que pretende resolver la invención planteado por el examinador no refleja verdaderamente el objetivo de la presente invención.

Habiendo aclarado las verdaderas diferencias entre la invención reclamada y D2, es claro que el documento D1 no anticipa todas las características esenciales para que, en conjunto con la divulgación de D2, se pueda obtener de manera obvia la materia reclamada. En este sentido, el documento D1 describe anticuerpos anti-TfR que contienen una o más regiones variables o fragmentos de las mismas que se unen a TfR, los cuales se unen a TfR a través de sus regiones variables de cadena pesada y cadena ligera, y en

donde no se menciona la presencia de otro tipo de polipéptidos, menos aún progranulina. Adicionalmente, este documento tampoco menciona todas las posibles sustituciones de aminoácidos que presentan las proteínas reclamadas.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito concluir que la persona versada en la materia no encontraría motivación suficiente en ninguna parte de los documentos D1 y D2, para proponer de manera evidente las proteínas de fusión reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio. En consecuencia, **las enseñanzas del documento D1 y D2 no son suficientes para anticipar de manera obvia todas las características técnicas esenciales de las proteínas fusión que comprenden progranulina definidas en el nuevo capítulo reivindicatorio, así como tampoco el efecto técnico asociado a los mismos.**

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN**

Para concluir, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar proteínas de fusión que comprenden progranulina, que están plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que dichas proteínas de fusión que comprenden progranulina, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **6544** o considere necesario realizar un nuevo estudio de patentabilidad a la luz de las modificaciones y argumentos aquí presentados, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **214 a 226** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **72 reivindicaciones.**

10. Adicionalmente, me permito informar que los pagos correspondientes a: i) las modificaciones mencionadas, y ii) las reivindicaciones adicionales **55 a 72**, se efectuaron a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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