

P-15513

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0006461**Solicitud de patente a nombre de **VISTERRA, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **VISTERRA, INC.**, domiciliada en Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. 5224 notificado mediante notificación electrónica el 21 de abril de 2020, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 17 de julio de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de treinta y seis (36) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modificó la antigua reivindicación 10, que corresponde a la nueva reivindicación 1, con el propósito de redirigir la solicitud a una molécula de anticuerpo anti-APRIL que comprende secuencias de aminoácidos específicas para la región variable de su cadena ligera y la región variable de su cadena pesada.
- 1.2** Las antiguas reivindicaciones 1-9, 12, no se presentan en esta oportunidad.

- 1.3** La antigua reivindicación 14, que corresponde a la nueva reivindicación 8, fue modificada para reclamar una la molécula de ácido nucleico codifique tanto el VH como el VL de la molécula de anticuerpo.
- 1.4** La antigua reivindicación 16, que corresponde a la nueva reivindicación 10, fue modificada para reclamar *“una célula aislada o una línea celular”*.
- 1.5** La antigua reivindicación 17, que corresponde a la nueva reivindicación 11, fue modificada eliminando la referencia a las instrucciones para el uso de la molécula de anticuerpo.
- 1.6** Las antiguas reivindicaciones 20 a 30, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 16 a 34, fueron modificadas con el propósito no hacer referencia a métodos de tratamiento.
- 1.7** La antigua reivindicación 31, que corresponde a la nuevas reivindicaciones 35 y 36, fue modificada para hacer claridad en que el método que se busca proteger es un método de diagnóstico realizado *ex vivo* o *in vitro*.
- 1.8** Las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósitos de reenumeración y para ajustar su dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones de claridad, concisión y sustento en la descripción planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, y teniendo en cuenta la amable sugerencia del examinador, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“MOLÉCULAS DE ANTICUERPO CONTRA APRIL”

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el anteriormente presentado y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones y que a la fecha no se ha realizado un nuevo examen de patentabilidad para esta solicitud, pero que, de acuerdo con la Título X de la Circular Única, *"la Dirección de Nuevas Creaciones, **si así lo considera necesario**, podrá realizar hasta dos nuevos exámenes. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente para patentes de invención"*, se solicita respetuosamente comunicar si, para el presente caso, la Dirección de Nuevas Creaciones considera necesario realizar un nuevo examen, para de esta forma proceder con el pago de la tasa correspondiente.

Por otra parte, se adjunta recibo de pago por concepto de 5 reivindicaciones adicionales, tenido en cuenta que con el Recibo de caja No. 19-14160 ya se había realizado el pago por 21 reivindicaciones adicionales a la undécima, con lo cual se cubre el número total de reivindicaciones del actual pliego reivindicatorio.

4. El objeto de la solicitud no se encuentra exceptuado de patentabilidad

El examinador objeta que el objeto de las antiguas reivindicaciones 29 a 31 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, se reclaman métodos de tratamiento y diagnóstico en un sujeto o célula. Al respecto, el solicitante manifiesta que ha modificado las antiguas reivindicaciones 29 y 30, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 33-35, con el propósito de redirigirlas a una composición o molécula de anticuerpo para los usos allí indicados. Como tal, estas afirmaciones ya no se refieren a métodos de tratamiento y diagnóstico.

Po otra parte, se hace notar que la antigua reivindicación 31, que corresponde a la nuevas reivindicaciones 35 y 36, corresponde a un método de diagnóstico realizado *ex vivo* o *in vitro*, por lo que se entiende que no es un método de diagnóstico aplicado a un ser humano, .

Por lo tanto, es posible manifestar que el objeto de la actual solicitud no está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con el Artículo 20, literal (d) de la Decisión 486/00.

5. El objeto de la solicitud puede ser objeto de patente

El examinador objeta que el uso de las antiguas reivindicaciones 20 a 28, no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el "uso" del kit que comprende la molécula de anticuerpo, una molécula o composición.

El solicitante respetuosamente disiente de la objeción, tenido en cuenta que ninguna de las antiguas reivindicaciones anteriores 20 a 28 menciona el uso de un kit. Por lo tanto, ni el nuevo ni la antigua pliego reivindicatorio dan lugar a la objeción.

6. Claridad, concisión y sustento de las nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

No obstante lo anterior, a continuación se presentan las siguientes aclaraciones:

6.1 Antigua reivindicación 1

El examinador objeta que la antigua reivindicación 1 no es clara. Al presentar la objeción, el examinador alega que la reivindicación 1 *"no define estructuralmente el anticuerpo anti-APRIL reclamado y lo define por un resultado a alcanzar"*. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado la antigua reivindicación 1, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.2 Antiguas reivindicaciones 1 y 6

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 1 y 6 no son claras, alegando que estas reivindicaciones repiten materia entre ellas. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 1 y 6, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.3 Antiguas reivindicaciones 5 y 6

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 5 y 6 no son claras, alegando que estas reivindicaciones repiten el tema entre ellos. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 5 y 6, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.4 Antiguas reivindicaciones 2 y 7

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 2 y 7 no son claras, alegando que estas reivindicaciones repiten materia entre ellas. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 2 y 7, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.5 Antiguas reivindicaciones 3, 5, 6, 7 y 9

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 3, 5, 6, 7 y 9 no son claras. Al presentar la objeción, el examinador alega que estas reivindicaciones carecen de claridad "*porque se refieren a las 'Tablas 3-4 o 7-8'*". Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 3, 5, 6, 7 y 9, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.6 Antigua reivindicación 4

El examinador objeta que la reivindicación 4 no es clara, alegando que "*las expresiones 'una o ambas', 'uno, dos o todas', 'que difieren en no más de 1, 2 o 3 residuos de aminoácidos de' o 'tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con'*" son imprecisas ". Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado la antigua reivindicación 4, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.7 Antigua reivindicación 8

El examinador objeta que la reivindicación 8 no es clara, alegando que "*el anticuerpo se caracteriza por un resultado a alcanzar*". Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha

retirado la antigua reivindicación 8, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.8 Antiguas reivindicaciones 4, 5, 7 y 10

El examinador objeta que a las reivindicaciones 4, 5, 7 y 10 no son claras. Al presentar la objeción, el examinador alega que los *"porcentajes de homología de 'al menos 85, 90, 95, 99 o 100%' respecto a las CDRs de región variable de cadena pesada y CDRs de región variable de cadena ligera ... no permiten diferenciar de forma clara los anticuerpos desarrollados frente al estado de la técnica"*.

Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado actualmente las antiguas reivindicaciones 4, 5 y 7. Por su parte, la antigua reivindicación 10 (ahora reivindicación 1), según ha sido modificada en esta oportunidad, no reclama porcentajes de homología con respecto a las secuencias de los CDRs, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.9 Antigua reivindicación 12

El examinador objeta que la antigua reivindicación 12 por falta de sustento. Al exponer la objeción, el examinador alega que no hay evidencia de que las mutaciones allí citadas se hayan desarrollado y presenten algún efecto. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado la antigua reivindicación 12, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.10 Antigua reivindicación 14

El examinador objeta que la antigua reivindicación 14 (ahora reivindicación 8) no es clara. Al presentar la objeción, el examinador afirma que *"Se sugiere caracterizar completamente el anticuerpo por su cadena variable pesada y cadena variable ligera"*. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el solicitante ha modificado la antigua reivindicación 14 para requerir que la molécula de ácido nucleico codifique tanto el VH como el VL de la molécula de anticuerpo. En vista de las modificaciones introducidas en esta oportunidad, se solicita reconsiderar y retirar la objeción.

6.11 Antigua reivindicación 16

El examinador objeta que la antigua reivindicación 16 (ahora la reivindicación 10), indicando que el término *"una célula"* debe reemplazarse por *"una línea celular"*. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha modificado la antigua reivindicación 16 para reclamar *"una célula aislada o una línea celular"*. En vista de las modificaciones introducidas en esta oportunidad, se solicita reconsiderar y retirar la objeción.

6.12 Antigua reivindicación 17

El examinador objeta que la antigua reivindicación 17 (ahora la reivindicación 11) no es clara, afirmando que *"las instrucciones de uso no son una característica esencial del kit"*. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha modificado la antigua reivindicación 17 eliminando la referencia a las instrucciones para el uso de la molécula de anticuerpo. En vista de las modificaciones introducidas en esta oportunidad, se solicita reconsiderar y retirar la objeción.

6.13 Antiguas reivindicaciones 1-3 y 5-9

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 1-3 y 5-9 no son claras, alegando que estas reivindicaciones *"caracterizan al anticuerpo anti-APRIL objeto de la invención por los resultados a alcanzar"*. Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 1-3 y 5-9, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.14 Antiguas reivindicaciones 4, 5, 7, 8 y 10

El examinador objeta que las reivindicaciones 4, 5, 7, 8 y 10 no son claras. Al plantear la objeción, el Examinador alega que las referencias a otros anticuerpos *"corresponden a denominaciones arbitrarias establecidas por el solicitante durante el desarrollo de la invención que no permiten establecer las características técnicas de la materia reclamada ni realizar una comparación con el estado del arte."*

Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 4, 5, 7 y 8. Por su parte, la antigua reivindicación 10 (ahora reivindicación 1), según ha sido

modificada en esta oportunidad, ya no se refiere a anticuerpos mediante dichas denominaciones, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

6.15 Antiguas reivindicaciones 5 y 10

El examinador objeta que las reivindicaciones 5 y 10 no son claras. Al establecer la objeción, el Examinador alega que las reivindicaciones 5 y 10 son reivindicaciones independientes que *"mencionan características precedidas por el [término] 'opcionalmente', lo que hace que dichas características sean prescindibles"*.

Sin bien no concordamos con el examinador, sólo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado la reivindicación 5. La antigua reivindicación 10 (ahora reivindicación 1), según ha sido modificada en esta oportunidad, ya no menciona limitaciones opcionales. Como tal, estas reivindicaciones ya no son reivindicaciones independientes que recitan limitaciones opcionales, por lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción..

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y a las aclaraciones aquí presentadas, es posible manifestar que el pliego reivindicatorio es claro, conciso y cuenta con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 30 de la Decisión 486.

7. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de la molécula de anticuerpo anti-APRIL de la antigua reivindicación 5, a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D1 (WO2010100056, titulado: *"Antibodies Against a Proliferating Inducing Ligand (APRIL)"*), o a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D2 (Osório C. et al. Molecular and Cellular Neuroscience, titulado *"Selective regulation of axonal growth from developing hippocampal neurons by tumor necrosis factor superfamily member APRIL"*).

En particular, el examinador señala que las características esenciales anticuerpo anti-APRIL de la antigua reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, puesto que considera que las características *"se unen, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8, opcionalmente en donde la molécula del*

anticuerpo anti-APRIL” habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que menciona residuos descritos en la tabla 3 y 7 de la solicitud. Por lo tanto, el examinador considera que la materia reivindicada no es nueva.

Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con la opinión del examinador, solo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante ha retirado las antiguas reivindicaciones 5-9, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

Así, es posible manifestar que la solicitud de las nuevas reivindicaciones 1 a 36 cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

8. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la altura inventiva de la molécula de anticuerpo anti-APRIL de la antigua reivindicación 1, caracterizada porque *"(i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano; (ii) se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón; (iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI; y (iv) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA"*, está afectada por el documento D1 (WO2010100056, titulado: *"Antibodies Against a Proliferating Inducing Ligand (APRIL)"*), en combinación con las enseñanzas del documento D2 (Osório C. et al. Molecular and Cellular Neuroscience), siendo el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención, dado que divulga *"una molécula de anticuerpo anti-APRIL que se une a APRIL humano e inhibe la unión de APRIL a TACI y la unión de APRIL a BCMA"*, así como su uso para inhibir la proliferación celular y cáncer.

El examinador manifiesta que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo de la invención se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón. Sin embargo, el examinador considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha característica que represente un avance en el estado de la técnica, dado que opina que, al no caracterizarse estructuralmente el anticuerpo, existe un amplio número de opciones de anticuerpo anti-APRIL que pueden llegar a unirse a APRIL de ratón.

El examinador también considera que el documento D2 describe el anticuerpo anti-APRIL MAB5860, el cual *"se une a APRIL humano y a APRIL de ratón"*, por lo que opina que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir*

la unión al APRIL de ratón del documento D2 en el anticuerpo del documento D1”, por lo cual considera obvia la invención.

En este sentido, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *“una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas de la molécula de anticuerpo anti-APRIL reivindicada por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

Como primera medida, se hace notar que, si bien no concordamos con la opinión del examinador, solo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, las antiguas reivindicaciones 1 a 9 y 12 no se presentan en esta oportunidad. La solicitud del nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigida a la protección de una molécula de anticuerpo anti-APRIL caracterizada porque comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEQ ID NO: 296 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la SEQ ID NO 286.

Ninguna de las enseñanzas contenidas en el documento D1 enseña o sugiere un anticuerpo que tenga las secuencias VH y VL enumeradas en la nueva reivindicación 1. El documento D2 tampoco enseña o sugiere las secuencias VH y VL enumeradas en la nueva reivindicación 1. La reivindicación 1 y sus dependencias son inventivas sobre los documentos D1 y D2 por al menos esta única razón.

Ventajas del anticuerpo reclamado

Además, la descripción de la presente solicitud proporciona ejemplos prácticos que demuestran que las moléculas de anticuerpo de la nueva reivindicación 1 exhiben efectos técnicos sustancialmente inesperados que son proporcionales a un nivel inventiva. En particular, el Ejemplo 9 describe experimentos en los que se evaluaron las propiedades de unión del anticuerpo humanizado ejemplar 2419-1406, que comprende las secuencias VH y VL recitadas en la nueva reivindicación 1. Como se muestra en la FIG. 29A, el anticuerpo 2419-1406 se une a APRIL con afinidad picomolar. Las Figuras 29C y 29D muestran que el anticuerpo 2419-1406 exhibió una afinidad de unión sustancialmente mayor a APRIL que el receptor TACI de APRIL. El anticuerpo 2419-1406 mostró además una fuerte inhibición de la unión de APRIL a TACI y BCMA (Figuras 30 y 31). El anticuerpo ejemplar 2419-1406 también exhibió propiedades farmacéuticas deseables, incluyendo alta estabilidad térmica (como se muestra en las Figuras 39A y 39B), y un perfil farmacocinético favorable (como se muestra en las Figuras 40A y 40B).

Es importante destacar que, como se muestra en la FIG. 33, el anticuerpo ejemplar también muestra propiedades **mejoradas** en comparación con los anticuerpos anti-APRIL del arte previo. A este respecto, los anticuerpos ejemplares muestran valores CI_{50} inferiores o comparables para TACI y valores CI_{50} sustancialmente inferiores para BCMA, en relación con el anticuerpo anti-APRIL humano del documento D1 (anticuerpo h01A, denominado en el Ejemplo 9 mAb 1313¹). Específicamente, el anticuerpo h01A tenía valores de CI_{50} de 0,33 y 0,97 para TACI y BCMA, respectivamente. Por el contrario, el anticuerpo 2419-1406 tenía valores de CI_{50} de 0,24 y 0,11 para TACI y BCMA, respectivamente. Por tanto, un anticuerpo ejemplar que tiene las secuencias VH y VL enumeradas en la nueva reivindicación 1 muestra una eficacia inesperada en la inhibición de la unión entre APRIL y los receptores TNFSF TACI y/o BCMA en relación con el anticuerpo divulgado en el documento D1.

Por tanto, los anticuerpos reivindicados por la presente solicitud exhiben un efecto técnico sorprendente en comparación con el anticuerpo del documento D1, que el examinador ha identificado como el estado de la técnica más cercano a la invención de la solicitud.

Para resumir, como se discutió anteriormente, las propiedades mejoradas de unión, actividad CI_{50} e inhibición de la señalización de NF κ B se derivan de las secuencias de los dominios variables del anticuerpo. Como tal, los datos pertenecientes al anticuerpo

¹ Véase por ejemplo la página 247, línea 33 a la página 248, línea 1 del documento WO 2017/091683.

2419-1406 en las Figuras 29A, 29C, 29D, 30, 31, 39A, 39B, 40A, 40B y en el Ejemplo 9 de la solicitud tal como se presentó originalmente demuestran los efectos técnicos inesperados de la molécula de anticuerpo anti-APRIL reivindicada por mi mandante.

En particular, como se discutió anteriormente:

- La Figura 29A demuestra que el anticuerpo 2419-1406 se une a APRIL con afinidad picomolar
- Las Figuras 29C y 29D demuestran la afinidad de unión sustancialmente más fuerte a APRIL del anticuerpo 2419-1406 en comparación con TACI.
- Las Figuras 30 y 31 demuestran la fuerte inhibición de la unión de TACI y BCMA a APRIL
- Las Figuras 39A y 39B demuestran la mayor estabilidad térmica del anticuerpo 2419-1406 y las Figuras 40A y 40B demuestran el perfil farmacocinético más favorable de esta molécula de anticuerpo en comparación con el anticuerpo 4035-062 y un control de IgG1
- El Ejemplo 9, del que derivan las Figuras 27 a 35, se realizó usando mAb1313 (el anticuerpo h01A del documento D1) como control, **demostrando así directamente la CI_{50} mejorada del anticuerpo 2419-1406 en comparación con la molécula de anticuerpo del documento D1**; específicamente, la Figura 33 muestra una comparación directa de las CI_{50} y la actividad relativa del anticuerpo 2419-1406 y mAb 1313.

Análisis bajo el enfoque de solución de problemas

El documento D1 describe anticuerpos anti-APRIL. La diferencia entre éste y el objeto reivindicado son las secuencias VH y VL según se reclaman en las nuevas reivindicaciones. Como se expuso anteriormente, esta diferencia proporciona numerosas mejoras sobre los anticuerpos anti-APRIL conocidos en el estado de la técnica previo a la presentación de la presente solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo puede formularse así: ¿Cómo proporcionar moléculas de anticuerpo anti-APRIL que tengan propiedades de unión mejoradas. La solución, tal como la proporciona el objeto de la reivindicación 1, es inventiva.

A partir de las enseñanzas del documento D1, la persona del oficio normalmente versada en la materia no llegaría a la invención reivindicada sin llevar a cabo una actividad inventiva, al menos porque dicho documento no contiene sugerencia o indicación alguna de una molécula de anticuerpo que tenga las regiones variables

reivindicadas. La persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría ninguna razón para esperar que las regiones variables reivindicadas dieran como resultado los efectos técnicos mejorados, ni tendría ninguna motivación para desviarse de las enseñanzas del documento D1 con el fin de llegar a las regiones variables reivindicadas. Al menos por estas razones, una persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir del documento D1 y que busque resolver el problema técnico objetivo mencionado anteriormente, no podría llegar al objeto reivindicado sin el ejercicio habilidad inventiva. El documento D2 no subsana las deficiencias del documento D1 con respecto a las presentes reivindicaciones.

Por lo tanto, la presente invención tal como se define en el pliego reivindicatorio modificado no habría resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con el requerimiento según el Artículo 18 de la Decisión 486.

9. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las modificaciones aquí presentadas cumplen con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) El objeto de la presente solicitud no se encuentra exceptuado de patentabilidad por el Artículo 20 de la Decisión 486;
- iii) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486;
- iv) El objeto de la presente solicitud no está comprendido en el estado de la técnica, cumpliendo con el requerimiento del Artículo 16 de la Decisión 486
- v) La materia de las nuevas reivindicaciones no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486;

Así, respetuosamente se solicita al examinador reconocer la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "MOLÉCULAS DE ANTICUERPO CONTRA APRIL" a nombre de VISTERRA, INC. y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

10. Anexos

10.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye treinta y seis (**36**) reivindicaciones.

10.2 Recibo de pago por 5 reivindicaciones adicionales a la undécima.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, caracterizada porque comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286.

2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, caracterizada porque es una molécula de anticuerpo sintética o aislada, y/o una molécula de anticuerpo humanizado.

3. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque comprende una región constante de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 y/o que comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

4. La molécula de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende una región constante de cadena pesada de IgG2.

5. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque comprende una región Fc.

6. La molécula de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena liviana, o es un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

7. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Una molécula de ácido nucleico caracterizada porque codifica una región variable de cadena pesada (VH) y una cadena variable de cadena ligera (VL) de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un vector caracterizado porque comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

10. Una célula aislada o una línea celular caracterizada porque comprende (i) una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8, (ii) una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH) y una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena ligera (VL) de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, (iii) o un vector de la reivindicación 9.

11. Un kit caracterizado porque comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un contenedor que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7.

13. Un método para producir una molécula de anticuerpo anti-APRIL, caracterizado porque el método comprende cultivar una célula o una línea celular de la reivindicación 10 en condiciones que permiten la producción de una molécula de anticuerpo, produciendo de ese modo la molécula de anticuerpo.

14. El método de la reivindicación 13, caracterizado porque comprende adicionalmente aislar o purificar la molécula de anticuerpo.

15. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar la nefropatía por IgA en un sujeto.

16. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 15, o la composición para su uso de la reivindicación 15 en donde:

(a) la molécula de anticuerpo se administra al sujeto por vía intravenosa o subcutánea, y/o

(b) la molécula de anticuerpo se administra al sujeto en una dosis entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg, entre 0,2 mg/kg y 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, entre 1 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,510 mg/kg, entre 1 mg/kg y 15 mg/kg, o entre 1 mg/kg y 5 mg/kg, o 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, o 8 mg/kg, o

a una dosis fija entre 10 mg y 1.000 mg, entre 10 mg y 500 mg, entre 10 mg y 250 mg, entre 10 mg y 150 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 250 mg y 500 mg, entre 150 mg y 500 mg, entre 100 mg y 500 mg, entre 50 mg y 500 mg, entre 25 mg y 250 mg, entre 50 mg y 150 mg, entre 50 mg y 100 mg, entre 100 mg y 150 mg. entre 100 mg y 200 mg, o entre 150 mg y 250 mg.

17. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 16, o la composición para su uso de la reivindicación 16, en donde la molécula de anticuerpo se administra una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada cuatro semanas, o una vez al mes, una vez cada dos meses o una vez cada tres meses.

18. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la administración de la molécula de anticuerpo:

(a) reduce el nivel de IgA en un tejido periférico, y/o

(b) reduce el nivel de una variante de IgA.

19. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA en un tejido periférico, y en donde el tejido periférico es suero, tejido mucoso, médula ósea o cualquier combinación de los mismos.

20. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de una variante de IgA y en donde la variante de IgA es IgA1, IgA1 en forma polimérica (pIgA1), IgA1 con una variante de glicosilación ligada a O, o cualquier combinación de las mismas.

21. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-20, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-20, que comprende además determinar el nivel de IgA en una muestra de tejido periférico del sujeto.

22. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 21, o la composición para su uso de la reivindicación 21, en donde el tejido periférico es suero, tejido de mucosa o médula ósea.

23. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, en donde el método comprende además administrar al sujeto una segunda terapia para la nefropatía por IgA.

24. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 23, o la composición para su uso de la reivindicación 23, en donde la segunda terapia se elige entre un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA), ácidos grasos omega-3, un inmunosupresor, una estatina, micofenolato mofetilo, o cualquiera de sus combinaciones.

25. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 24, o la composición para su uso de la reivindicación 24, en donde el inmunosupresor es un corticosteroide.

26. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para usar en un método de tratamiento de la nefropatía diabética, un cáncer, un trastorno inmunoproliferativo, vasculitis, un trastorno autoinmune, pénfigo IgA, enfermedad celíaca, o cirrosis alcohólica en un sujeto.

27. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para su uso de la reivindicación 26, en donde el cáncer es un cáncer hematológico.

28. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 27, o la composición para su uso de la reivindicación 27, en donde, el cáncer hematológico se elige entre linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, o linfoma linfoplasmacítico.

29. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para su uso de la reivindicación 26, en donde el trastorno inmunoproliferativo es hipergammaglobulinemia de IgA monoclonal en un sujeto.

30. La composición o molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la vasculitis es vasculitis renal, una vasculitis asociada a IgA o glomerulonefritis postestreptocócica.

31. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para su uso de la reivindicación 26, en donde el trastorno autoinmune se elige entre la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico,

una enfermedad ampollosa por IgA lineal o epidermólisis ampollosa adquirida mediada por IgA.

32. La molécula de anticuerpo para el uso de la reivindicación 31, o la composición para su uso de la reivindicación 31, en donde, la enfermedad ampollosa por IgA lineal es dermatosis por inmunoglobulina A (IgA) lineal.

33. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en un método para reducir el nivel de IgA en una célula o sujeto.

34. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar un trastorno en un sujeto.

35. Un método para detectar una molécula de APRIL, caracterizado porque el método comprende poner en contacto una célula o una muestra de un sujeto con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, detectando de este modo la molécula de APRIL, en el que la molécula de APRIL se detecta *in vitro* o *ex vivo*.

36. El método de la reivindicación 35, en donde la molécula de anticuerpo está acoplada con un marcador detectable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0006461
Recibo: 20-69233
Fecha: 03/09/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 439668
CUS: 732139346

Patente PCT
MOLÉCULAS DE ANTICUERPO CONTRA APRIL Y USOS DE LAS MISMAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	5	\$ 42,000	\$ 210,000
TOTAL					\$ 210,000