

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0009787**, solicitud de patente de invención a favor de
**GENENTECH INC. Título: ANTICUERPOS CONTRA TRIPTASA,
COMPOSICIONES DE ESTOS Y USOS DE ESTOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 11148 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 15 de julio de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Excepción a la Patentabilidad

En cuanto a la objeción de falta excepción a la patentabilidad, por medio del presente memorial adjunto un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se elimina la reivindicación 223. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto puesto que las nuevas reivindicaciones 1 a 122 cumplen con todos los requisitos de patentabilidad por lo que amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

En cuanto a esta objeción, nuevamente me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminan las reivindicaciones dirigidas a usos, en particular, la reivindicación 175, por lo que considero superada la objeción al respecto debido a que cada una de las reivindicaciones comprendidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado cumplen con absolutamente todos los requisitos de patentabilidad.

3. Título

Siguiendo las sugerencias de la Examinadora y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“Anticuerpos contra triptasa y composiciones que los comprenden”

4. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

En cuanto a las objeciones de las reivindicaciones 224 a 336, nuevamente me permito resaltar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde se eliminan las reivindicaciones 224 a 336, por lo que considero superada la objeción al respecto debido a que ya se pago la tasa para las reivindicaciones que el cliente esta interesado en que estudiaran.

Respecto a la objeción del excesivo número de reivindicaciones independientes, en primer lugar, me permito señalar que las reivindicaciones 13, 15, 20, 24, 25, 68, 69, 105, 156 y 164 han sido eliminadas, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 1, 7, 10, 11, 82, 92 (antiguas reivindicaciones 1, 7, 11, 12, 182 y 192, respectivamente), me permito señalar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante la Guía de la SIC) en su sección 2.6.4.1 establece que una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente, en donde la solicitud puede contener más de una reivindicación independiente de producto o de proceso. Por lo tanto, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora ya que es completamente claro que la presente invención puede contener el número de reivindicaciones independientes que el inventor considere necesario con el fin de proteger todo el alcance de la presente invención siempre y cuando dichas reivindicaciones comprendan el mismo concepto inventivo, que en el presente caso corresponde a al anticuerpo anti-triptasa hu31A.v11, por lo que el hecho de que la invención comprenda nueve reivindicaciones independientes no hace que la invención carezca de concisión.

Ahora bien, el Examinador señala que, debido al excesivo número de reivindicaciones independientes, dichas reivindicaciones reclaman el mismo alcance, sin embargo, vale la pena resaltar que el alcance de las reivindicaciones 1, 7, 10, 11, 63, 67, 68, 82 y 92 es completamente diferente. Por ejemplo, la reivindicación 1 reclama un anticuerpo aislado que se une a la triptasa humana beta 1 que se define por medio de sus 6 HVRs, mientras que la reivindicación 7 define el anticuerpo por medio de sus dominios VH y VL. Asimismo, la nueva reivindicación 63 reclama un ácido nucleico, mientras que la reivindicación 67 se encuentra dirigida a un vector o conjunto de vectores que comprende a dicho ácido nucleico, por lo que es totalmente claro que el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones no es el mismo, ya que hay reivindicaciones que reclaman un alcance mucho más amplio o limitado. Así, las nuevas reivindicaciones 1, 7, 10, 11, 63, 67, 68, 82 y 92, además de estar recomendadas como validas por la Guía de la SIC, cumplen con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Respecto al lenguaje de homología, nuevamente me permito señalar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se eliminan las reivindicaciones 15, 20, 92 a 94, 125 y 133, por lo que considero superada la objeción al respecto. Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 2 y 7, respetuosamente me permito expresar que en dichas reivindicaciones se ha eliminado la expresión “una secuencia de aminoácidos que posee una identidad de secuencia de al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% con respecto a...”, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el Capítulo Reivindicatorio Modificado es completamente claro y además se encuentra adecuadamente soportado en el Capítulo Descriptivo ya que ninguna reivindicación de la presente invención reclama un lenguaje de homología. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

Adicionalmente, en este punto vale la pena resaltar que en la nueva reivindicaciones 2 se adiciona la expresión *“o una secuencia de aminoácidos que comprende 1 a 4 sustituciones, inserciones o deleciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y de la SEQ ID NO:10”*, por lo que es claro que dicha reivindicación 2 ya no reclama tan solo un anticuerpo que tiene un dominio VH o un dominio VL, y tampoco reclama el lenguaje de homología como se menciona anteriormente, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Asimismo, en este punto me permito señalar que respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora respecto a las nuevas reivindicaciones 63 a 65 (antiguas reivindicaciones 88 a 90) debido a que en dichas reivindicaciones se reclama que el ácido nucleico o el conjunto incluyen una secuencia que es al menos 90% idéntica a las secuencias de ácido nucleico reclamadas. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que dichas reivindicaciones se encuentran dirigidas a ácidos nucleicos que codifican anticuerpos que están definidos por su secuencia completa de aminoácidos. En este sentido, y en vista de la degeneración conocida del código genético, dicho versado puede determinar fácilmente las secuencias nucleicas que codifican las secuencias de anticuerpos reclamadas y que se encuentran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones. Así las cosas, considero superada la objeción respecto a las reivindicaciones actuales 63-65 ya que estas son claras.

En cuanto a la falta de concisión y redundancia, nuevamente, me permito señalar que las reivindicaciones 15, 20, 22 a 25, 31, 38, 40, 41, 124, 145 a 151, 153 y 161 a 171 se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que las nuevas reivindicaciones 18, 19 y 82 (antiguas reivindicaciones 32, 33 y 182, respectivamente) son concisas y para nada redundantes ya que dentro de dicho Capítulo Reivindicatorio no se encuentra ninguna reivindicación que reclame las mismas características técnicas esenciales o el mismo alcance que las nuevas reivindicaciones 18, 19 y 82 por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuanto a la falta de concisión de las nuevas reivindicaciones 7, 10, 11, 81 y 98 (antiguas reivindicaciones 7, 11, 12, 181 y 198 respectivamente), difiero de la opinión de la Examinadora puesto que estas reivindicaciones no reclaman el mismo alcance que las nuevas reivindicaciones 2, 8, 9, 80, 97 (antiguas reivindicaciones 2, 9, 10, 180, 197 respectivamente), respectivamente. En particular, la nueva reivindicación 2 corresponde a una reivindicación dependiente, por lo que esta comprende absolutamente todas las características esenciales de la reivindicación independiente, es decir la reivindicación 1, y además adiciona características adicionales, en este caso la reivindicación 2 reclama un anticuerpo que comprende un dominio VH que comprende la SEQ ID NO. 9 y un dominio VL que comprende la SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que comprende 1 a 4 sustituciones, inserciones, o deleciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o de la SEQ ID NO:10, mientras que la nueva reivindicación 7 corresponde a una reivindicación independiente por lo que esta no comprende ninguna HVRs divulgada en la reivindicación 1, además esta reivindicaciones no menciona sustituciones, inserciones o deleciones sobre las secuencias de aminoácidos. Así las cosas, es completamente claro que la reivindicación 7 reclama un alcance más limitado que la reivindicación 2, por lo que ninguna de estas reivindicaciones es redundante entre sí y claramente cumplen con el requisito de concisión. De manera similar, las nuevas reivindicaciones 10, 11 reclaman un alcance mucho más limitado que las nuevas reivindicaciones 8, 9, debido a que estas últimas corresponden a reivindicaciones dependientes por lo que estas comprenden todas las características de las reivindicaciones de las que dependen, cosa que no sucede con las reivindicaciones 10, 11, ya que estas corresponden a reivindicaciones independientes, las cuales deben ser autosuficientes y reclamar todas las características esenciales.

Por su parte, las reivindicaciones 80 y 97 reclaman un alcance diferente que las reivindicaciones 81 y 98, en particular las reivindicaciones 81 y 98 reclaman un alcance mucho más limitado porque reclama que la composición que comprende N-acetiltriptófano y metionina y un amortiguador que comprende arginina y succinato de histidina, respectivamente, así, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que dicha composición y amortiguador como requisito mínimo deben comprender los compuestos antes mencionados, mientras que las nuevas reivindicaciones 81 y 98 reclaman un alcance mucho más amplio porque permite que sea opcional que la composición o el amortiguador comprendan uno o el otro, u los dos como requisito mínimo. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería perfectamente que las reivindicaciones 7, 10, 11, 81 y 98 son claras y concisas puesto que no reclaman el mismo alcance que las reivindicaciones 2, 8, 9, 80 y 97, y que además cada una de ellas es esencial para el entendimiento y reproducibilidad de la invención, por lo que considero superada la objeción al respecto.

En cuanto a la objeción de las antiguas reivindicaciones 14, 16, 18, 21, 134, y 136, nuevamente me permito señalar que dichas reivindicaciones se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada la objeción al respecto ya que las nuevas reivindicaciones no comprenden errores de dependencias y por lo tanto son completamente claras.

Respecto a la falta de claridad y sustento, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 34 a 36, 39, 140 a 143, 148 a 150, 156 a 159 y 161 a 166 se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, por lo que considero superada la objeción al respecto.

En cuanto a los resultados a alcanzar, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial no reclama resultados a alcanzar debido a que se eliminaron las antiguas reivindicaciones 105 a 121, 123 y 156 a 174, por lo que considero superada la objeción al respecto debido a que las actuales reivindicaciones definen la presente invención mediante sus características esenciales.

Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 12 a 15 (antiguas reivindicaciones 26 a 29, respectivamente) respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora debido a que las nuevas reivindicaciones 12 a 15 son claras y se encuentran totalmente soportadas en el Capítulo Descriptivo de la presente invención. Particularmente, dichas reivindicaciones reclaman residuos de epítipo del anticuerpo hu31A.v11 que claramente se encuentra descrito en el Capítulo Descriptivo de la invención, el cual proporciona un análisis estructural detallado de la unión de hu31A.v11 a la triptasa beta 1 humana en el Ejemplo 3. El Ejemplo 3 describe los resultados de cristalografía de rayos X que demuestran que hu31A.v11 se une a los residuos de epítipo enumerados en las presentes reivindicaciones 12-15. Además, en este punto vale la pena mencionar que la nueva reivindicación 12 ha sido modificadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado debido a que en esta se elimina la expresión “*al menos una*”, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el anticuerpo reclamado por dichas reivindicaciones se une a un epítipo de la triptasa beta 1 humana que incluye al menos dos de los residuos citados. En este sentido, las reivindicaciones objetadas son claras y se encuentran adecuadamente soportadas por el Capítulo Descriptivo por lo que considero superada la objeción al respecto.

Respecto a la objeción de las antiguas reivindicaciones 68 a 70, me permito señalar que estas se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada la objeción al respecto ya que todas las reivindicaciones reclaman una razonable generalización de los anticuerpos que se pretenden proteger debido a que cada uno de estos se encuentra adecuadamente definidos por sus características esenciales.

Respecto a los términos imprecisos, en primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se elimina el término “*alrededor de*” por completo de las reivindicaciones, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuanto a los términos “*uno o más*” y “*al menos*”, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, debido a que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, **sin importar la amplitud de éste**. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que el término “*al menos*” se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención. Particularmente, en las nuevas reivindicaciones 12, 13 y 15 dicha expresión se refiere al requisito mínimo de comprender dos, tres, cuatro, etc., residuos de aminoácidos. Por su parte, el término “*uno o más*” en las reivindicaciones 14, 79 y 95 indica que cualquier elemento se puede seleccionar de uno o más elementos que componen el grupo, particularmente, uno o más residuos de aminoácido, antioxidantes o excipientes adicionales. Por ende, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender con claridad el alcance de dichas expresiones y, por consiguiente, de la materia reclamada en la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. Descripción

En cuanto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo, y como lo señala la Examinadora, las presentes reivindicaciones se encuentra adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo, ya que dichas reivindicaciones de la presente invención se encuentran dirigidas a anticuerpos aislados que se unen a la triptasa beta 1 humana, o fragmentos de la misma que se unen a antígenos, en otras palabras, al anticuerpo anti-triptasa hu31A.v11 descrito en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora reconoce que el Capítulo Descriptivo describe un anticuerpo que se une a la triptasa beta 1 humana que incluye los HVR de SEQ ID NO: 2, 4, 5, 6, 7 y 8. El solicitante señala que estas secuencias corresponden a las secuencias de HVR del anticuerpo hu31A.v11 que es el foco de las presentes reivindicaciones. Por ejemplo, la reivindicación 1 reclama un anticuerpo aislado que se une específicamente a la triptasa beta 1 humana, o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que incluye las secuencias de aminoácidos de las seis regiones hipervariables (HVR) del anticuerpo hu31A.v11. De manera similar, la reivindicación 7 está dirigida a un anticuerpo aislado que se une a la triptasa beta 1 humana, o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que incluye el dominio VH y las secuencias de aminoácidos del dominio VL del anticuerpo hu31A.v11. Las reivindicaciones 10 y 11 están dirigidas a anticuerpos aislados que incluyen las secuencias de cadena pesada y cadena ligera de las formas IgG1 o IgG4 del anticuerpo hu31A.v11, respectivamente. También se reivindican ácidos nucleicos relacionados, vectores, células huésped, métodos de producción de anticuerpos y composiciones farmacéuticas. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

6. Unidad de invención

Respecto a la objeción de unidad de invención, en primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminan las reivindicaciones 8, 13 a 25, 34 a 41, 68 a 70, 92 a 95, 105 a 175 y 223 a 336, por lo que la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo **hu31A.v11**. Así las cosas, la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo que está incluido en el grupo inventivo I identificado por la Examinadora. Por lo tanto, la materia reclamada recae en un único concepto inventivo y la unidad de invención debería ser reconocida a la luz de las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

7. Novedad

Considero superada la anterior objeción, en tanto que se modificó el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en particular, se elimina la antigua reivindicación 68, por lo que la presente solicitud, tal como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, es decir el anticuerpo anti-triptasa hu31A.v1 es completamente novedoso a la luz del arte previo, debido a que D1 no divulga absolutamente todas las características esenciales de la invención aquí reclamada. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que algunas de las reivindicaciones que dependían de la antigua reivindicación 68 también se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por ejemplo, las reivindicaciones 69 a 70, 105 a 123, 156 a 159, 161 a 166 y 168 a 173, por lo que considero superada la objeción al respecto. Ahora bien, las nuevas reivindicaciones 46, 48 a 52, 55, 75 y 77 (antiguas reivindicaciones 71, 73 a 77, 80, 104 y 177, respectivamente) ahora son novedosas a la luz del arte previo citado debido a que estas dependen de reivindicaciones que la Examinadora señala y acepta como novedosas, además, de ser reivindicaciones dependientes que comprenden todas las características esenciales de la reivindicación independiente. En este sentido, considero superada la objeción al respecto.

8. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. **11148**, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En particular, la reivindicación 7 de la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo aislado que se une a la triptasa humana beta 1, o un fragmente de unión al antígeno de esta.

Por su parte, D1 divulga que la nueva estructura tetramérica de la beta-triptasa humana encara cada sitio activo hacia el poro central, lo que restringe el acceso de la mayoría de los inhibidores de proteasa biológicos, en donde se examinó el mecanismo por el cual el mAb B12 anti-triptasa inhibe la beta-triptasa peptidasa humana y las actividades proteolíticas a pH neutro, pero aumenta la actividad proteolítica a pH ácido. Sin embargo, D1 no enseña o sugiere absolutamente todas las características esenciales reclamadas por la presente invención. En particular, y como lo señala la Examinadora, D1 no menciona en ni ninguna parte del documento ningún anticuerpo que tenga las secuencias de aminoácidos reclamadas en la reivindicación 7. En el mejor de los casos, el anticuerpo B12 divulgado por D1 es un anticuerpo murino utilizado para la detección de triptasa, por ejemplo, mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Así las cosas, ninguna persona medianamente versada en la materia se vería motivada por las enseñanzas de D1 debido a que dicho documento no reclama las características esenciales de la presente invención, es decir los seis HVRs y las secuencias de aminoácidos de los dominios VH y VL del anticuerpo hu31A.v11, y mucho menos los efectos técnicos alcanzados a partir de dichas características.

En este sentido, la única forma que dicha versada logre obtener la presente invención es llevando una experimentación exhaustiva, en donde invierta tanto económicamente como intelectualmente, y aún así nada asegura que esta logre obtener el anticuerpo aquí reclamado.

Ahora bien, D2 divulga que la purificación de la triptasa a partir de mastocitos humanos purificados de tejido pulmonar mediante extracción con alto contenido de sal, precipitación con sulfato de amonio, cromatografía octil sefarosa de heparina-agarosa y antisueros de conejo que contienen tres anticuerpos monoclonales (AA1, AA3 y AA5) que son específicos para la triptasa en ensayos indirectos de ELISA, sobrelapamiento inmunoenzimático, e inmunolectroforesis cruzada mediante *western blot*. Sin embargo, y de manera similar que D1, D2 tampoco enseña o sugiere absolutamente todas las características esenciales de la reivindicación 7. Particularmente, y como señala el Examinador, D2 no menciona ningún anticuerpo que tenga las secuencias de aminoácidos reivindicadas actualmente debido a que D2 también reclama anticuerpos murinos que no son adecuados para uso terapéutico, sino que se pueden utilizar para la “*identificación de mastocitos humanos mediante inmunocitoquímica*”, mientras que los reclamados por la presente invención si lo son. Por lo tanto, es completamente claro y evidente que ninguna persona medianamente versada en la materia se habría visto motivado por las enseñanzas de D2 para llegar a la presente invención ya que nada en dicho documento enseña o sugiere las características esenciales de la presente invención. Así las cosas, es completamente claro y evidente para dicho versado que a partir de las enseñanzas de D1 y D2 solos o en combinación sería imposible obtener el anticuerpo aquí reclamado debido a la carencia de enseñanzas. E incluso si supusiéramos que la persona medianamente versada en la materia se viese motivada por las enseñanzas de D1 y D2, y esta hubiera pensado en modificar los anticuerpos reclamados en el arte previo, nada en este sugiere las secuencias de aminoácidos aquí reclamadas, por lo que dicho versado no se vería motivado en adicionar las modificaciones del anticuerpo de D2 al anticuerpo de D1, porque no tiene ningún sentido, además, esa persona no habría sabido que modificaciones específicamente realizar y en que posiciones hacerlo y no habría esperado tener éxito al hacerlo.

Por todo lo anterior, es totalmente claro que, si bien D2 se encuentra dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas del mismo **no son válidas** teniendo en cuenta la deficiencia de D1 anteriormente explicada y las deficiencias del mismo.

Ahora bien, y contrario a lo señalado por la Examinadora, la presente invención si tiene efectos técnicos relacionados con la diferencia entre esta y el arte previo, en particular, el efecto técnico de la presente invención está relacionado con la afinidad de unión, actividad inhibidora y utilidad terapéutica. Particularmente, el ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo de la presente invención describe que todas las variantes humanizadas se expresaron como IgG y se evaluaron sus afinidades de unión en un ensayo de SPR BIAcore®. En general, todas las variantes de E104 humanizadas (huE104) mostraron afinidades de unión similares hacia el monómero de triptasa humana beta 1 (Tabla 3). La Tabla 3 enumera variantes de huE104, así como la afinidad de unión (en términos de K_D) según se determina mediante análisis de SPR BIAcore®. La Tabla 3 proporciona también las SEQ ID NO de los dominios VH y VL para cada variante, en donde cada clon de la Tabla 3 se evaluó en formato de IgG1. Adicionalmente, se observaron valores de IC_{50} muy similares para estos anticuerpos en el ensayo de actividad enzimática descrito anteriormente, salvo que los clones huE104.v1 y huE104.v5, y en menor medida, huE104.v11 y huE104.v12, mostraron una medida de “*efecto de gancho*” (donde se observó un aumento de la actividad enzimática, es decir, una disminución de la actividad de inhibición del anticuerpo, con concentraciones elevadas de anticuerpo) en el ensayo enzimático. Las modificaciones en la región FR3 de cadena pesada de V71 del anticuerpo humanizado al residuo de Arg original del anticuerpo monoclonal de conejo (V71R) y F78 del anticuerpo humanizado al residuo de Val original del anticuerpo monoclonal de conejo (F78V) eliminaron el efecto de gancho que se observa en E104.v1, v5, v11 y v12. El clon quimérico E104.v9 5 contiene R71 y V78 como en el Ab

monoclonal de conejo original E104. De manera similar, la Figura 12B muestra que el residuo de arginina (R) en la posición 71 y el residuo de valina (V) en la posición 78 (ambos con numeración de Kabat) pueden desempeñar un papel importante en la conformación de HVR-H2 y, por lo tanto, en la unión del anticuerpo a la triptasa. Como resultado, las modificaciones de V71R y F78V en huE104.v2 pueden haber afectado la conformación del bucle 80 de triptasa, que es importante en la asociación de dos protómeros que forman la interfaz pequeña. Por lo tanto, hu104.v2, que posee las reversiones V71R y F78V, posee una mayor actividad de unión e inhibición en comparación con v1, que posee la V en la posición 71 y F en la posición 78. Todas las variantes a excepción de v1, v5, v11 y v12 mostraron una inhibición completa de la actividad de triptasa según se midió a través del ensayo enzimático descrito anteriormente. El clon humanizado huE104.v2 se seleccionó para evaluación adicional. Las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera de huE104.v2 se muestran en la Figura 1.

Adicionalmente, la Tabla 4 enumera variantes de hu31A, así como la afinidad de unión (en términos de K_D nanomolar), en donde se evidencian las SEQ ID NO del VH y VL para cada anticuerpo. Todas las variantes mostraron una inhibición completa de la actividad de triptasa según se midió a través del ensayo enzimático. Cada clon de la Tabla 4 se evaluó en formato de IgG1. El clon hu31A.v11 mostró la mejor afinidad y la mejor actividad de inhibición en un ensayo enzimático y, por lo tanto, se seleccionó para una evaluación posterior. Las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera de hu31A.v11 se muestran en la Figura 1. La actividad de inhibición de los anticuerpos contra triptasa humanizados también se determinó mediante el uso del ensayo de actividad enzimática de triptasa recombinante descrito anteriormente. Tanto hu31A.v11 como huE104.v2, IgG1 e IgG4 inhibieron completamente la actividad de triptasa en el ensayo enzimático (ver la Figura 2A), en particular en la tabla 5 se evidencian los valores de IC_{50} . Tanto hu31A.v11 como huE104.v2 se unen e inhiben la triptasa humana beta 2 y beta 3, además de la triptasa beta 1. Además, la Tabla 6 de la presente invención muestra datos representativos en función de protocolos descritos anteriormente para el análisis de afinidad y ensayo enzimático con triptasa humana beta 1 como objetivo. Tanto hu31A.v11 como huE104.v2 también se unen a la triptasa de cyno D1 y la inhiben.

Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo de la presente invención también describe que la actividad de inhibición de hu31A.v11 IgG4 o huE104.v2 IgG4 se evaluó posteriormente en varios modelos *ex vivo* de la función de células del músculo liso (SMC) de vías aéreas primarias humanas. La adición de triptasa beta 1 al medio de cultivo produce un aumento de la proliferación de las SMC de las vías aéreas primarias humanas (Figura 2B), así como la contracción de las células (Figura 2C). La adición de hu31A.v11 o huE104.v2 produjo una reducción dependiente de la dosis de la proliferación, y a 300 μ g/ml inhibió a niveles iniciales (Figura 2B). De manera similar, la adición de hu31A.v11 o huE104.v2 redujo la contracción a niveles iniciales (Figura 2C). Estos datos demuestran que los anticuerpos contra triptasa hu31A.v11 y huE104.v2 inhibieron la función de la triptasa. La adición de triptasa o IgE a mastocitos produce la desgranulación y liberación de histamina (Figuras 2D-2E). Se evaluó la capacidad de hu31A.v11 de inhibir la liberación de histamina. La triptasa beta 1 con la sustitución S195A es catalíticamente inactiva. La adición de hu31A.v11 bloqueó la capacidad de la triptasa de promover la liberación de histamina (Figuras 10 2D-2E). El grado de inhibición (30-50 %) fue similar al inhibidor de molécula pequeña de la actividad de triptasa beta 1, G02849855 (Figura 2E). Estos resultados muestran además que el anticuerpo contra triptasa hu31A.v11 inhibe la función de triptasa.

Por todo lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia no se encontraría motivada por las enseñanzas de la presente invención a partir de D1 y D2, debido a que D1 no enseña o sugiere que el anticuerpo B12 murino posea las propiedades del anticuerpo hu31A.v11, por ejemplo, la alta afinidad y actividad inhibidora en condiciones fisiológicas que son relevantes para los

trastornos asociados a la triptasa tales como asma. Y tampoco enseña o sugiere que el anticuerpo B12 tenga la capacidad de unirse e inhibir varias isoformas de triptasa beta humana u otras formas de triptasa de otras especies. De manera similar, D2 tampoco divulga los efectos técnicos obtenidos por la presente invención, de hecho, en la página 582 de D2 se divulga que los anticuerpos de D2 carecen de actividad inhibidora contra la triptasa. Además, en la página 587 de D2 se señala que *“en cuatro experimentos separados, no se observó ninguna alteración en la actividad enzimática [triptasa] en ningún momento, con o sin heparina agregada a la enzima”*. Por lo tanto, los anticuerpos de D2 carecen de las propiedades ventajosas del anticuerpo hu31A.v11, de modo que un versado en la materia no habría llegado de ninguna manera a la materia aquí reclamada basándose en D2. En particular, porque D1 ni D2 enseña o sugiere que el clon del anticuerpo hu31A.v11 tuvo la *“mejor afinidad y la mejor actividad inhibidora en un ensayo enzimático”* de todas las variantes humanizadas del anticuerpo 31A murino que se describen en el Capítulo Descriptivo (tabla 4). Además, el clon del anticuerpo hu31A.v11 se une e inhibe no solo a la triptasa beta 1 humana, sino también a otras isoformas de triptasa, incluida la triptasa beta 1 y la triptasa beta 3 (tabla 6). Además, el clon del anticuerpo hu31A.v11 también se une e inhibe otras formas de triptasa, como la triptasa D1 de mono cynomolgus. Asimismo, el Ejemplo 1 de la invención también demuestra que hu31A.v11 inhibe la actividad triptasa en varios modelos ex vivo de la función de las células del músculo liso de las vías respiratorias primarias humanas, y también inhibe la desgranulación de mastocitos mediada por triptasa y la liberación de histamina (Figuras 2A-2E). Por tanto, es completamente evidente que la presente invención a partir de su experimentación demuestra que hu31A.v11 tiene varias propiedades ventajosas para un anticuerpo anti-triptasa terapéutico que claramente no se logran derivar a partir de D1 y D2.

Adicionalmente, vale la pena destacar que el Ejemplo 2 de la presente invención muestra que el hu31A.v11 puede disociar e inhibir el tetrámero de triptasa activo en condiciones fisiológicas que son relevantes para los trastornos asociados a triptasa como el asma. De hecho, antes de la presente solicitud, *“no existía ningún ejemplo de un anticuerpo disociador de tetrámero de triptasa desarrollado para usos terapéuticos”*. En este sentido, es importante destacar que la invención demuestra que hu31A.v11 puede neutralizar la triptasa beta humana tanto en condiciones de pH neutro como en condiciones de pH ácido (Figuras 5A y 5B). Esta capacidad para neutralizar la triptasa beta humana en condiciones de pH ácido es importante en el contexto de la terapia para los trastornos asociados a la triptasa, porque *“los lugares inflamatorios de los tejidos de la enfermedad, incluido el pulmón asmático agudo, son ácidos en comparación con los sujetos de control”*. Asimismo, el Capítulo Descriptivo demuestra que el anticuerpo hu31A.v11 inhibe la actividad triptasa *in vivo*. Por ejemplo, el Ejemplo 6 demuestra que la administración de hu31A.v11 a monos cynomolgus dio como resultado la inhibición de los niveles de triptasa activa *in vivo*, por ejemplo, según se evaluó en muestras de líquido de lavado broncoalveolar (BAL). Esta inhibición también se observó *“en un modelo de exposición a alérgenos en el que los monos cino se sensibilizan al gusano nematodo parásito Ascaris mediante la administración repetida por diversas vías”*, por ejemplo, como se muestra en Figura 18A. Además, el Ejemplo 6 y la figura 19 demuestran que hu31A.v11 inhibió la anafilaxia sistémica pasiva mediada por IgE en un modelo de ratón humanizado. Así las cosas, es completamente evidente que el hu31A.v11 puede usarse como un agente terapéutico para el tratamiento de trastornos asociados a la triptasa como el asma, y ninguna persona medianamente versada en la materia hubiese podido inferir esto a partir de las enseñanzas del arte previo citado.

Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado debido a que esta comprende características esenciales que no se enseñan o sugieren ni en D1 ni en D2, y además la invención tiene un efecto técnico asociado a dichas características esenciales.

De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que el anticuerpo tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que la Examinadora deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.

Así, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que ni D1 ni D2 divulgan el anticuerpo de la presente invención. E incluso se podría afirmar que dichos documentos solos o en combinación de ninguna manera motivan a una persona medianamente versada en la materia para que obtenga la materia aquí reclamada. Por lo tanto, considerando todas las diferencias que se mencionan anteriormente el anticuerpo de la presente invención no puede derivarse obviamente del arte previo. Incluso si una persona medianamente versada en la materia estuviese motivada por las enseñanzas de D1 y D2, dicha persona no hubiese podido obtener la materia reclamada por la presente invención puesto que ninguno de ellos son considerados como una guía para obtener específicamente las características esenciales aquí reclamadas a pesar de que dichos documentos pertenecen al mismo campo técnico de la presente invención.

No obstante, y como se demuestra anteriormente, ninguna persona encuentra motivación para modificar los anticuerpos de D1 y D2, por lo que resulta relevante notar que a la hora de evaluar el nivel inventivo de la invención debe basarse la evaluación únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicaran de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el anticuerpo aquí reclamado, que como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o quien concede o quien deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que las incluyan. En este caso particular, la única manera en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada. Por lo tanto, es totalmente claro que la persona medianamente versada en la materia no encontraría las características esenciales de la invención en ningún documento del estado del arte ni en el conocimiento general común del campo técnico.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*¹, por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 11148 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Es más, no es posible prever los anticuerpos de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con los lineamientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Tasa modificación.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41