

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

Señor(a)

FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC., BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS DE UNIÓN A VISTA A PH ÁCIDO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/022230

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 13 de marzo de 2018.

PRIORIDAD(ES): US 62/471,196 14 de marzo de 2017.

US 62/636,746 28 de febrero de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad US 62/636,746 del 28 de febrero de 2018 para las reivindicaciones 2- 32; pero no se acepta la prioridad US 62/471,196 del 14 de marzo de 2017, porque las características de la materia reclamada no son identificables de forma clara y evidente en el documento mencionado. Por lo tanto, la fecha de determinación del estado de la técnica para las reivindicaciones 2-32 será el 28 de febrero de 2018. La fecha de determinación del estado de la técnica para la reivindicación 1 será el 14 de marzo de 2017.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 19 de diciembre de 2019, bajo el número NC2019/0014458, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 32 del radicado N° NC2019/0014458 del 19 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos que se unan específicamente al supresor de la activación de células T que contiene el dominio V de inmunoglobulina (VISTA) en pH ácido, con propiedades deseadas para tratar enfermedades tales como el cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos que se unen específicamente a VISTA humano en condiciones ácidas, el método para producir los anticuerpos y la composición que los comprende.

4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

El objeto de las reivindicaciones 31 y 32 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 literal d) de la Decisión 486, toda vez que reclaman un método para el tratamiento de una enfermedad.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0010943 el 2 de octubre de 2019, titularon la invención como: “ANTICUERPOS DE UNIÓN A VISTA A PH ÁCIDO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS DE UNIÓN A VISTA A pH ÁCIDO, MÉTODO PARA PRODUCIRLOS Y COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDEN”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso porque repite materia reclamada en varias reivindicaciones, caracteriza la invención por resultados a obtener, no especifica las SEQ ID NO ni explica concretamente los sitios donde se sustituyen aminoácidos y las diferentes combinaciones de VH's y VL's que se reclaman suponen una gran cantidad de posibilidades que no permiten la comparación de la invención con el estado de la técnica; por lo tanto, dada la complejidad en que se ha definido la invención, se dificulta determinar la extensión de la materia que se busca proteger.
- La reivindicación 1 no es clara porque define al anticuerpo por resultados a alcanzar y no por sus características técnicas esenciales las cuales son las SEQ ID NO de las CDR's o de las regiones variables, tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera, además, menciona expresiones como “*opcionalmente*”, “*condiciones ácidas*”, “*condiciones fisiológicas*”, “*una KD que es al menos 10 veces más baja*”, “*KD en condiciones neutras o fisiológicas*”, “*una koff que es al menos 5 veces más baja*”, “*koff en condiciones neutras o fisiológicas*”, “*menor que*”, “*de manera significativa*”, las cuales no son exactas ni permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención. Se sugiere definir el anticuerpo por sus características estructurales en la reivindicación independiente y reemplazar las expresiones imprecisas por términos o expresiones exactas, según lo divulgado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, se sugiere reclamar las características opcionales en reivindicaciones dependientes.
- El literal j) de la reivindicación 1 no tiene sustento porque menciona: “*anticuerpo tiene un tiempo de residencia promedio de al menos 500 días en macacos cynomolgus*”, pero dicho tiempo de residencia promedio no está divulgado en el capítulo descriptivo. Se sugiere modificar la reivindicación según lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 2 no es clara porque menciona que el anticuerpo es modificado al reemplazar aminoácidos en las CDR's de la VH, pero no se definen las SEQ ID NO



Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

donde se evidencia cada sustitución, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar en la reivindicación las SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

- Las reivindicaciones 3, 6 a 11, 14 a 19 y 21 no son claras porque caracterizan al anticuerpo por la VH o VL empleando denominaciones arbitrarias asignadas por el solicitante a los diferentes clones de la invención, tales como “P1-061029”, “P1-068757”, “P1-068759”, “P1-068761”, “P1-068763”, “P1-068765”, “P1-068767”, entre otros, los cuales no permiten realizar una comparación de la invención con el estado de la técnica. Se sugiere caracterizar la VH y la VL del anticuerpo por las SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 4, 11 y 12 no son claras porque mencionan cambios de aminoácidos en la estructura del anticuerpo, pero no definen la posición de la sustitución, las SEQ ID NO donde se evidencia cada sustitución o mutación realizada, ni la secuencia de referencia respecto a la cual se realizan las sustituciones; lo anterior no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar en cada reivindicación las SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 8, 10, 16 y 18 no son claras porque mencionan la frase “*al menos 90% idéntica*”, pero no definen las SEQ ID NO donde se evidencien las diferencias con las SEQ ID NO originales, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar en la reivindicación las SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 9 no es concisa porque menciona materia contenida en la reivindicación 6. Se sugiere reclamar la materia una sola vez.
- Las reivindicaciones 20 a 22 no son claras porque mencionan un resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado, se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto. Así mismo, las reivindicaciones 20 y 22 tampoco son claras porque las expresiones “*la región cercana a esta*” y “*no se une de manera significativa*” son imprecisas. Se sugiere reemplazarlas por un valor preciso o rango concreto.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica para la reivindicación 1 es el 14 de marzo de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad US 62/471,196. La fecha para determinar el estado de la técnica para las reivindicaciones 2 a 30 es el 28 de febrero de 2018 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad US 62/636,746.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015097536	“Anti-VISTA antibodies and fragments”	2 de julio de 2015
D2	US20120108455	“Methods for assessing and identifying or evolving conditionally active therapeutic proteins »	3 de mayo de 2012

Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

El documento D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA), el cual se expresa en las células sanguíneas periféricas de un paciente con cáncer; los anticuerpos permiten potenciar la respuesta inmune del paciente (Párrs. [0003 – 0004]).

El documento D2² divulga un método para identificar, seleccionar y producir una proteína terapéuticamente activa en el que la proteína se prueba en condiciones donde tenga una actividad reducida o aumentada, en comparación con las condiciones normales; para simular las condiciones normales se genera el microambiente de un tejido sano y la comparación se realiza con un microambiente que simula las condiciones de un tejido enfermo, por ejemplo, en un pH más bajo que el neutro (Párrs. [0004 – 0006]).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hVISTA en condiciones ácidas (...)” (Radicado N° NC2019/0014458 del 19 de diciembre de 2019.).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hVISTA	Un anticuerpo que se une a VISTA humano (Párr. [0021]. Reiv. 1).	Un método para seleccionar una proteína terapéutica que presente mayor actividad en un microambiente tumoral, es decir, con un pH más bajo que el neutro, en comparación con un microambiente no tumoral (Párrs. [0006], [0007], [0013], [0256 - 0451] y reivs. 1- 49).
El anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas.	No menciona.	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA) humano (Párr. [0021], reiv. 1) para potenciar una respuesta inmunológica en una persona diagnosticada con cáncer como leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico y/o mieloma, entre otros (Párr. [0013], reivs. 36-49); este documento también divulga que los anticuerpos anti-VISTA compiten por unirse a otros anticuerpos de la misma clase, pueden estar conjugados con otras moléculas citotóxicas, se unen a epítopos que comprenden los residuos 103-111 y 136-146 de VISTA humano o a epítopos que comprende los residuos 24-36, 54-65 y 100-102 de VISTA humano o se pueden unir a un epítipo conformacional que comprende los residuos de aminoácidos en el bucle FG de VISTA humano y, además, la unión a VISTA puede ocurrir en un rango de afinidad que va desde una $KD \leq 10^{-7}$ hasta (pero no limitada a) $0.1-9.9 \times 10^{-13}$ o un valor intermedio. Así mismo, el documento también menciona que el anticuerpo monoclonal anti-VISTA en modelos de tumores murinos, demostró que revierte el carácter supresor del microambiente inmunológico tumoral y mejora la inmunidad protectora antitumoral (Párrs. [0007], [0008], [0021] [0066] y [0092], ejemplo 12 y reivs. 22-25).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/f8/48/32/f04d91ede5e64c/WO2015097536A2.pdf>

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/8e/45/c0/b361e4a5ee0cac/US20120108455A1.pdf>



Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en la capacidad de unirse a VISTA en condiciones ácidas.

No se evidencia un efecto asociado al incluir la capacidad del anticuerpo de unirse a VISTA en condiciones ácidas.

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

Sin embargo, un método para obtener anticuerpos con capacidad para unirse en condiciones ácidas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un método para desarrollar, seleccionar y producir una proteína terapéutica que presente efectos secundarios adversos reducidos en un microambiente tumoral (con pH más bajo que el neutro) (Párrs. [0006], [0007], [0013], [0256 - 0451] y reivs. 1- 49).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar las metodologías del documento D2 para identificar anticuerpos alternativos al anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el anticuerpo anti-VISTA o sus fragmentos comprenden cadenas variables ligeras y pesadas y sus respectivas CDR's (Párrs. [0005], [0018 - 0020], [0072], Reivs. 11-18), el anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada IgG1 (Párr. [0018] y reivs. 79-82) y también se puede unir a VISTA de mono cynomolgus (Párrs. [00227] y [00342]). Así mismo, este documento menciona la composición que comprende el anticuerpo, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo, el vector de expresión que comprende al ácido nucleico, la línea celular que comprende el vector de expresión y el método para producir el anticuerpo y sus fragmentos (Párrs. [00102], [0016] y [0098], Reivs. 30, 53-56). Finalmente, el D1 menciona que el anticuerpo anti-VISTA se une a VISTA cuando la proteína es expresada en un ambiente tumoral (Reivs. 1, 9 y 10), lo que permite entrever que el anticuerpo presenta efecto terapéutico en un ambiente de pH más bajo al neutral, es decir, en condiciones ácidas, teniendo en cuenta que es bien conocido en el estado del arte, que el pH extracelular de los tejidos tumorales suele ser ácido³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015097536	1-30	Nivel Inventivo
D2	US20120108455	1-30	Nivel inventivo

3 Kato Y., et al. (2013). Acidic extracellular microenvironment and cancer. Cancer Cell International, 13(89), 1-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849184/pdf/1475-2867-13-89.pdf>

Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0010943		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/022230		13/03/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
14/03/2017 y 28/02/2018				X					
Solicitante									
FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC., BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	31 y 32	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 30.					
Palabras clave utilizadas				SEQ ID NO: 463 – 468, anti-VISTA antibody, pH dependent antibody, acid environment of tumor cells.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 39/395, C07K 16/28, C07K 16/30				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI/ISA	NC20160000097 WO2015097536	22/07/2016 02/07/2015	1 a 30	Párrs. [0005], [0007], [0008], [0013], [0016], [0018 - 0020], [0021], [0066], [0072], [0092], [0098], [00102], [00227] y [00342], ejemplo 12 y reivs. 1-103.			Y		
ISA	US20120108455	03/05/2012	1 a 30	Resumen, párrs. [0006], [0007], [0013], [0256 - 0451] y reivs. 1- 49.			Y		
	WO2011120013	10/11/2011	-	-			A		
	WO2017181139	19/10/2017	-	-			A		
	US20140378660	25/12/2014	-	-			A		
	WO2017137830	17/08/2017	-	-			A		
EPO	Deng J., <i>et al.</i>	20/12/2016	-	-			A		
	WO2014190356	27/11/2014	-	-			A		
	WO2013134743	12/09/2013	-	-			A		
	US2005260711	24/11/2005	-	-			A		
PATBASE	US2017051061	23/02/2017	-	-			A		
	US2016159927	09/06/2016	-	-			A		
	US2014056892	27/02/2014	-	-			A		
GOOGLE ACADÉMICO	Kato Y., <i>et al.</i>	03/09/2013	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Deng J., <i>et al.</i> (2016). A New VISTA on combination therapy for negative checkpoint regulator blockade. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 4(86), 1-7.									

Oficio N° 12807 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010943

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Kato Y., et al. (2013). Acidic extracellular microenvironment and cancer. <i>Cancer Cell International</i> . 13(89), 1-8.
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (28/06/2021)	
Examinador: Natalia Charry Uribe	