

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0010943**, solicitud de patente de invención a favor de **FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC., BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** Título: **ANTICUERPOS DE UNIÓN A VISTA A PH ÁCIDO**

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. 12807 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 11 de agosto 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 Señor 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. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado, en donde en la reivindicación 1 se limita el alcance de la materia y se define el anticuerpo por medio de sus seis CDRs de la región variable de cadena pesada y ligera.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Excepciones de Patentabilidad

En cuanto a la objeción de excepción a la patentabilidad, por medio del presente memorial adjunto un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se eliminan las reivindicaciones 31 y 32. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto puesto que las nuevas reivindicaciones 1 a 35 cumplen con todos los requisitos de patentabilidad por lo que amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

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 DE UNIÓN A VISTA A pH ÁCIDO, MÉTODO PARA PREPARARLOS Y COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDE”

4. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

En cuanto a la objeción del Capítulo Reivindicatorio, me permito señalar que se adjunta al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado que es completamente claro y conciso puesto que reclama anticuerpos que se encuentra adecuadamente definido por medio de sus características esenciales, en donde dichas características esenciales corresponden a los seis CDRs de la región variable de cadena pesada y ligera. Particularmente, se reclama las secuencias de aminoácidos y las posiciones. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto debido a que el Capítulo Reivindicatorio Modificado es completamente claro y conciso por lo que se puede determinar el alcance del mismo y realizar una comparación con la materia divulgada en el arte previo.

Ahora bien, en cuanto a los resultados a alcanzar, en este punto vale la pena resaltar que la nueva reivindicación 1 se caracteriza por definir de manera adecuada, y mediante sus características esenciales, los anticuerpos reclamados. De hecho, estas características esenciales son el conjunto de elementos que soluciona el problema técnico y permiten diferenciar los anticuerpos reclamados del arte previo.

Por todo lo anterior, las características reclamadas en la nueva reivindicación 1 no deben ser consideradas como resultados a alcanzar puesto que permiten definir el anticuerpo por sus características estructurales, además que limitan la materia reclamada, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que estas les brindan mayor claridad a las reivindicaciones y permiten una comprensión completa de la invención. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

Respecto a los términos generales, en primer lugar, me permito señalar que del Capítulo Reivindicatorio Modificado se eliminaron las expresiones “*opcionalmente*”, “*K_D en condiciones neutras o fisiológicas*”, “*una koff que es al menos 5 veces más baja*”, “*koff en condiciones neutras o fisiológicas*”, “*no se une de manera significativa*” y “*la región cercana a esta*”, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, me permito señalar que respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que la sección 2.6.5.1 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) establece que el significado y el alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona medianamente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones, sin embargo, si la palabra tiene un significado especial debe definirse en el Capítulo Descriptivo.

En el presente caso, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que la expresión “*condiciones ácidas*” se refiere a condiciones o medios que se caracterizan por la presencia de iones hidrógeno (H^+) en disolución acuosa, particularmente, el Capítulo Descriptivo de la presente invención menciona que dichas condiciones ácidas se logran obtener al tener un pH de 6,0 a 6,5. De manera similar, la expresión “*condiciones fisiológicas*”, se refiere a que las condiciones para llevar a cabo la unión entre el anticuerpo y el sitio de unión en un medio en el cual se llevan a cabo cada uno de las funciones fisiológicas del ser humano, generalmente estas se llevan a cabo a un pH neutro. Por otra parte, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que la expresión “*una K_D que es al menos 10 veces más baja*”, debido a que el término al menos se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención, particularmente, la presente invención reclama como dicho requisito mínimo corresponde al valor de la constante de disociación. Por último, el término “*menor que*” indica que es inferior a otra cosa en cantidad, en el presente caso dicho término se refiere a la comparación entre la K_D en condiciones ácidas y fisiológicas. 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 estas 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.

En cuanto a la objeción del literal j) en la reivindicación 1, respetuosamente considero superada la objeción al respecto debido a que dicho literal se eliminó por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que este ya no comprende la expresión “*anticuerpo tiene un tiempo de residencia promedio de al menos 500 días en macacos cynomolgus*”.

Respecto a las objeciones de las antiguas reivindicaciones 2, 4, 6, 9, 11 y 12, me permito señalar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, por lo que la materia reclamada ahora en este es completamente clara ya que los anticuerpos se reclaman mediante su estructura, es decir, sus secuencias de aminoácidos en la VH y VL, además, el alcance comprendido por cada una de las nuevas reivindicaciones es diferente uno respecto a otro. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, respecto a las denominaciones arbitrarias, me permito señalar que siguiendo las sugerencias de la Examinadora los anticuerpos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se caracterizan por medio de sus secuencias de aminoácidos de VH y VL, por lo que todas las denominaciones arbitrarias fueron eliminadas de este. En este sentido, considero superada la objeción al respecto.

En cuanto a la objeción de los porcentajes de identidad, 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, los porcentajes de identidad corresponden a diversas modalidades que abarcan un número relativamente pequeño de variantes con mutaciones en el anticuerpo de la presente invención. Por todo lo anterior, considero que el inventor está en la obligación de reclamar el concepto inventivo desarrollado sólo a través de sus características esenciales, que, en el presente caso, corresponde al anticuerpo. Es decir, para poder reproducir la presente invención no es necesario proporcionar soporte a cada uno de los porcentajes de identidad, ya que como se evidenció, son modificaciones razonables que se encuentran dentro del concepto inventivo desarrollado, y la persona medianamente versada en la materia entendería sin dificultad los límites de la invención y que se puede reproducir usando modificaciones similares, obteniendo un porcentaje de identidad y llegando al objetivo principal de la invención. De esta manera, el anticuerpo se encuentra debidamente definido por sus características esenciales necesarias para diferenciarlo del estado de la técnica, y una persona medianamente versada en la materia entendería sin dificultad que las características específicas de la identidad con las secuencias de aminoácidos no son requisitos esenciales para reproducir la invención. De hecho, incluir tales características no esenciales correspondería a una limitación injustificada del concepto inventivo desarrollado, del cual un posible competidor podría tomar provecho sin incurrir en una infracción, desdibujando el sistema de patentes y sus propósitos. Por lo tanto, considero superadas las objeciones 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. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito señalar que contrario a los señalamientos expuesto en el Oficio No. **12807**, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Ahora bien, la reivindicación 1 reclama un anticuerpo aislado que se une específicamente a hVISTA. En este punto, vale la pena destacar que la nueva reivindicación 1 reclama anticuerpos que se definen mediante sus CDRs de la cadena pesada y ligera.

Por su parte D1 divulga anticuerpos y fragmentos que se unen a un supresor de Ig de dominio V de activación de células T (VISTA), y métodos para fabricarlos y usarlos. Los métodos de uso incluyen métodos de tratamiento del cáncer, que incluyen leucemias, linfomas, tumores sólidos y melanomas. Sin embargo, D1 no enseña ni sugiere variantes del anticuerpo parental P1-061029 con modificaciones en las CDRs de cadena pesada, como P1-068761, P1-068767 y otros derivados de esos anticuerpos, que debilitan la unión a pH fisiológico (pH 7,4) mientras retiene una unión fuerte a pH ácido (pH 6,0-6,5), como se evidencia en la Tabla 9 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, lo cual claramente es considerado como característica esencial de la presente invención.

Así mismo, me permito señalar que la nueva reivindicación 6 también es inventiva a la luz de D1, ya que dicho documento no menciona un grupo de variantes del anticuerpo parental P1-061015 que no muestran efectivamente una unión detectable a pH 7,4 pero que retienen una unión fuerte a pH ácido, como se muestra en la Tabla 10 del Capítulo Descriptivo, lo cual se considera como característica esencial de la presente invención.

De hecho, la Examinadora sostiene que los anticuerpos de D1 logran revertir la naturaleza supresora del microambiente inmunológico del tumor y mejoran la inmunidad protectora antitumoral, y, además, que el anticuerpo anti-VISTA se une a VISTA cuando la proteína se expresa en un entorno tumoral. Sin embargo, esto no sugiere ninguna motivación o guía a partir de dicho documento para que una persona medianamente versada en la materia se viera motivada a producir un anticuerpo que se una a hVISTA con al menos 10 veces mayor afinidad (es decir, menor K_D) a pH ácido en comparación con pH fisiológico.

Así las cosas, es completamente evidente que D1 no proporciona ninguna sugerencia o motivación para obtener los anticuerpos que se reclama en la presente invención, ya que dicho documento no divulga las características esenciales de la presente invención, de hecho, D1 no menciona ninguna de las secuencias de aminoácidos comprendidos en la VH y VL de los anticuerpos aquí reclamados

Adicionalmente, en este punto vale la pena resaltar que la presente invención si comprende un efecto técnico asociado con la diferencia mencionadas anteriormente. Particularmente, el Capítulo Descriptivo de la presente invención describe que la secuencia de aminoácidos de hVISTA-ECD incluye una cantidad de residuos de histidina, tanto conservados como no conservados, y que la frecuencia de los residuos de histidina en el ECD de VISTA es excepcionalmente alta en relación con otros miembros de la familia B7 y otros miembros de la Superfamilia de las Inmunoglobulinas (Figuras 1A y 1B). En solución, el aminoácido histidina tiene un pKa de aproximadamente 6,5, lo cual significa que a pH 6,5 o por debajo de este, los residuos de histidina dentro de las proteínas están a menudo protonados y, por lo tanto, cargados positivamente, mientras que a pH superior a pH 6,5, están cada vez más desprotonados y con carga neutra. Los microentornos tumorales y los tejidos inflamados a menudo son ácidos, y, por lo tanto, las proteínas VISTA halladas en estos microentornos pueden estar al menos parcialmente protonadas en sus residuos de histidina. Así las cosas, se evidencia que la protonación de histidina puede afectar la conformación, la estructura superficial, y/o la densidad de la carga de VISTA, lo cual, a su vez, puede crear epítomos específicos de pH o selectivos de pH para la(s) interacción(es) receptor-ligando y la unión del anticuerpo. El direccionamiento a VISTA con anticuerpos que se unen a pH ácido, pero no a pH neutro o fisiológico puede prevenir la disposición del fármaco mediada por la diana por medio de células mielomonocíticas circulantes y residentes en el órgano linfoide, mejorando la PK del anticuerpo, la ocupación del receptor, y la actividad en los microentornos tumorales. Los anticuerpos selectivos de pH ácido también pueden mejorar la especificidad de los anticuerpos VISTA para células diana intratumorales, en vez de circulantes, en los casos de modalidades terapéuticas tales como citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento y administración de cargas (conjugados anticuerpo-fármaco).

Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas en el arte previo citado. 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 los anticuerpos tienen 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.

Por su parte, D2 divulga métodos para desarrollar, seleccionar o producir proteínas terapéuticas que presentan efectos secundarios adversos reducidos en un microambiente tumoral (pH más bajo que neutro) y las proteínas resultantes. Por ejemplo, en D2 se proporciona un ensayo *in vitro* para identificar proteínas terapéuticas condicionalmente activas que exhiben una mejor actividad dentro de un entorno *in vivo* en comparación con otro entorno *in vivo*. Los métodos incluyen las etapas de a) probar la actividad de una proteína en condiciones en las que se desea una actividad normal o aumentada; b) probar la actividad de la proteína en condiciones en las que se desea una actividad reducida en comparación con la normal; y c) comparar la actividad en a) con b) y seleccionar/identificar una proteína que tenga mayor actividad en a) en comparación con b). La proteína seleccionada/identificada es una proteína condicionalmente activa. Sin embargo, nada en D2 sugiere a una persona medianamente versada en la materia el obtener un anticuerpo contra hVISTA que tenga una afinidad de unión dependiente del pH como se indica en las reivindicaciones 1 y 6, y además que comprenda las secuencias de aminoácidos reclamadas para VH y VL.

Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia, buscando en particular obtener anticuerpos alternativos, no se habría visto motivado, en vista de D1 tomado solo o en combinación con D2, a obtener los anticuerpos aquí reclamados, los cuales tengan una afinidad de unión dependiente del pH, y además, comprendan las secuencias de aminoácidos reclamadas para VH y VL. Por ejemplo, D2 divulga VISTA, pero ni D1 ni D2 enseñan que VISTA tiene propiedades que sugieran apuntar a la proteína solo a pH ácido y no a pH fisiológico.

En este sentido, ninguna persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada por las enseñanzas de D2 para obtener la invención, ya que este no reclama las secuencias de aminoácidos del anticuerpo de la presente invención por lo que no existe ninguna certeza que se encuentre alguna guía para obtener la presente invención o para combinar las enseñanzas de D2 con D1. De hecho, vale la pena resaltar que la única manera en que la persona versada en la materia lograría obtener la invención a partir de la combinación de D1 y D2 sería por medio de una exhaustiva experimentación adicional, en donde a ensayo y error dicha persona debería invertir tanto económicamente como intelectualmente para lograr obtener la materia aquí reclamada, y aun así nada aseguraría la obtención de los anticuerpos de la invención y mucho menos su efecto técnico.

Por ende, a pesar de que D2 se encuentre dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas del mismo **no son válidas** teniendo en cuenta la deficiencia de D1 anteriormente explicada.

Por todo lo anterior, si una persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, de ninguna manera podría llegar a la presente invención, puesto que no sería obvio para dicho versado elegir cada uno de los conjuntos específicos de CDRs de VH y VL que además mostraran las diferencias en la afinidad de unión a pH ácido y fisiológico. Así las cosas, claramente dicha persona versada enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre la materia divulgada en dicho arte previo, lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia. En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en el arte previo, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que las reivindicaciones dependientes también son inventivas puesto que estas comprenden las características que se reclaman en la reivindicación independiente y además adicionan características adicionales. Por lo tanto, vale la pena mencionar que D1 y D2 no divulga absolutamente todas las características de la reivindicación independiente ni dependientes de la presente invención, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia consideraría que dichas reivindicaciones también son inventivas a la luz de las múltiples diferencias con D1 y D2.

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 de la Examinadora en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de 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.

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.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.² Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio **12807** 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.

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 de modificación y claims adicionales

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

² Íbidem.