

P-1206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0001955**Solicitud de patente a nombre de **FIVE PRIME THERAPEUTICS, 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 **FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.**, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **13809** notificado mediante notificación electrónica el 31 de agosto de 2021, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, 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 ochenta (80) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En particular en el nuevo pliego reivindicatorio se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se ha limitado la reivindicación 1 al anticuerpo que comprende los CDRs de las SEQ ID NO: 35 a 40, respectivamente.
- 1.2** Las antiguas reivindicaciones 2, 3, 6-14, 20-21, 24-75, y 78-80 han sido modificadas.

- 1.3** Las antiguas reivindicaciones 4, 5, 15-17, 22-23 y 76-77 no se presentan en esta oportunidad, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a la materia allí contenida.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original, 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. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, se adjunta pago por setenta (70) reivindicaciones adicionales a la undécima reivindicación.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

En caso de considerar que es necesario realizar un nuevo examen de patentabilidad, rogamos se nos notifique al respecto, a fin de proceder a realizar el pago correspondiente.

3. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“ANTICUERPO QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A B7-H4 Y MÉTODOS DEL MISMO”

4. Claridad y concisión de 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 algunas aclaraciones:

- 4.1** El examinador objeta que las reivindicaciones 4 y 5 no son claras debido a que considera que definen un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a B7-H4 humana en términos parciales de su estructura aminoácida. En particular, el examinador señala que las reivindicaciones únicamente se caracterizan por las secuencias de aminoácidos que representan las regiones variables de la cadena pesada (VH) o por las secuencias de aminoácidos que representan las regiones variables de la cadena ligera (VL), pero señala que se debe definir exclusivamente en términos de la estructura aminoácida completa que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera; o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en el dominio variable de la cadena pesada y en el dominio variable de la cadena ligera.

Al respecto, se hace notar que el nuevo pliego no contiene las antiguas reivindicaciones 4 y 5, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

- 4.2** El examinador objeta que las reivindicaciones 1, 4 a 6 no son concisas porque reclaman un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a B7-H4 en más de una reivindicación independiente.

Al respecto, se hace notar que la cancelación de las reivindicaciones 4 y 5 y la modificación de la reivindicación 6 permiten dar por superada la objeción del examinador. Así mismo, se hace notar que varias otras reivindicaciones independientes se han modificado al formato dependiente para evitar futuras objeciones de concisión con respecto al nuevo pliego reivindicatorio. En vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción

5. Unidad de invención

El examinador objeta que la solicitud carece de unidad de invención, debido a que considera que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones. En particular, el examinador considera que el concepto común es un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a B7-H4, y que esté

ya se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento **WO2016040724** que divulga anticuerpos anti-B7-H4 e inmunoconjugados anti-B7-H4 y los métodos de uso de estos (Resumen).

En consecuencia, el examinador define 20 grupos inventivos para la solicitud, siendo el **Grupo inventivo 1** el grupo que comprende el anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a B7-H4 humana (Anticuerpo 20502/20502.1) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 464 y 41 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 42.

Al respecto, se ha de notar que si bien el solicitante no está de acuerdo con la objeción, las reivindicaciones se han modificado para dirigir la solicitud de patente al anticuerpo Ab 20502/20502.1, designado por el examinador designó como comprendido por "Grupo inventivo 1".

El solicitante se reserva el derecho de solicitar protección para los anticuerpos de los demás grupos inventivos.

En consecuencia, es posible afirmar que la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio conforma un único concepto inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 25 de la Decisión 486.

6. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del anticuerpo de la antigua reivindicación 4 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento **WO2016040724**, titulado "*Anti-B7-H4 antibodies and immunoconjugates*" (**D1**).

En particular, el examinador considera la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y el anticuerpo monoclonal anti-B7-H4 divulgado de D1 consiste en la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región variable de cadena pesada (VH). Sin embargo, el examinador manifiesta que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que considera que la reivindicación independiente no define el anticuerpo anti-B7-H4 en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas y que, en consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

El examinador no presenta objeciones por este respecto para las antiguas

reivindicaciones 1-3, o las antiguas reivindicaciones 6 a 10.

En este sentido, se hace 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, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre el anticuerpo la presente invención y el documento **D1**, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se hace notar que la objeción puede considerarse superada a la luz de la cancelación de las antiguas reivindicaciones 4 y 5, mientras que la materia del nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigida a reclamar protección para los anticuerpos 20502 y 20502.1, los cuales se encuentran reclamados en términos de las secuencias de aminoácidos que conforman sus CDRs.

Como ser evidencia en la descripción de la presente solicitud, el solicitante demostró que los anticuerpos 20502 y 20502.1 tienen propiedades sorprendentes y ventajosas. Como se muestra en la Tabla 12 de la presente especificación, los anticuerpos 20502 y 20502.1 se unen al dominio extracelular de B7-H4 de una variedad de especies diferentes con fuerte afinidad (KD). El anticuerpo 20502 se une al dominio extracelular de B7-H4 de ser humano, mono cynomolgus y ratón con afinidades de unión de 1,2 nM, 1,2 nM y 3,4 nM, respectivamente. El anticuerpo 20502.1 se une al dominio extracelular de B7-H4 de ser humano, mono cynomolgus y ratón con afinidades de unión de 3,07 nM, 2,64 nM y 3,99 nM, respectivamente. De manera similar, como se muestra en la Tabla 13, el anticuerpo 20502 se une al dominio N-terminal de B7-H4 humano con una

afinidad de unión de 2,03 nM cuando se mide por resonancia de plasmón de superficie. Los anticuerpos 20502 y 20502.1 también se unen a B7-H4 de rata. Véanse las Tablas 14 y 17. La capacidad de unirse a B7-H4 de una variedad de especies con una afinidad particularmente fuerte es ventajosa ya que permite que los anticuerpos 20502 y 20502.1 se utilicen en varios modelos animales preclínicos, incluidos roedores y no modelos de primates humanos.

Por lo tanto, se hace notar que el anticuerpo reclamado se diferencia del anticuerpo monoclonal anti-B7-H4 divulgado en **D1** por sus características técnicas estructurales esenciales, definidas en términos de las secuencias de amino ácidos de sus CDRs, las cuales resultan en anticuerpos que tienen un efecto técnico superior al de los anticuerpo conocidos en el estado de la técnica. Adicionalmente, se hace notar que la persona del oficio normalmente versada en la materia no habría llegado de manera obvia a los anticuerpos que comprende los CDRs de las SEQ ID NO:458-463, ni mucho menos habría esperado que dichos anticuerpos tuvieran las propiedades sorprendentes y ventajosas aquí mencionadas.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que la materia objeto de las nuevas reivindicaciones implica un nivel inventivo con respecto al estado del arte, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 de la Decisión 486; y
- iii) La invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio conforma un único concepto inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 25 de la Decisión 486.

- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "ANTICUERPO QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A B7-H4 Y MÉTODOS DEL MISMO" a nombre de FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC. y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio 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).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

8.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye ochenta **(80)** reivindicaciones.

8.1 Recibo de pago por setenta **(70)** reivindicaciones adicionales.

8.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,


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

P-1206
Rta. a Oficio No. 13809
Noviembre 24 de 2021

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a B7-H4 humana, caracterizado porque comprende secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de región variable de cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) seleccionadas del grupo que consiste en:
 - (a) SEQ ID NO:458-463, respectivamente; y
 - (b) SEQ ID NO:35-40, respectivamente.
2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41 o .
3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las:
 - (a) SEQ ID NO: 464 y 42, respectivamente; o
 - (b) SEQ ID NO: 41 y 42, respectivamente.
5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende además una región constante de cadena pesada.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la región constante de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de cadena pesada de inmunoglobulinas IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ e IgA₂ humanas.
7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende además una región constante de cadena ligera.
8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la región constante de cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de cadena ligera de inmunoglobulinas IgGκ e IgGλ humanas.
9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende además una región constante de cadena pesada y una región constante de cadena ligera, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada de IgG₁ humana, y en donde la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera de IgGκ humana.
10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 o 469.
11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44.

12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena pesada y cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las:

(a) SEQ ID NO:469 y 44, respectivamente; o

(b) SEQ ID NO:43 y 44, respectivamente.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de región variable de cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de las SEQ ID NO: 458-463, respectivamente.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:464 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:469 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44.

15. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las secuencias de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de región variable de cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de las SEQ ID NO:35-40, respectivamente.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:41 y una región variable de cadena ligera que

comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:43 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44.

17. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno del mismo caracterizado porque se une al mismo epítipo de B7-H4 humana como el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo humano o fragmento de unión al antígeno del mismo.

19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 13-15, o 17, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo murino, humanizado o quimérico o fragmento de unión al antígeno del mismo.

20. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la proliferación de linfocitos T.

21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno aumenta la proliferación de linfocitos T en al menos 21 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

22. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno aumenta la proliferación de linfocitos T de entre alrededor de 5 % a alrededor de 35 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

23. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la proliferación de linfocitos T CD4+.

24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD4+ en al menos 9 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

25. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD4+ de entre alrededor de 5 % a alrededor de 15 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

26. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la proliferación de linfocitos T CD8+.

27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD8+ en al menos 11 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

28. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo aumenta la proliferación de linfocitos T CD8+ de entre alrededor de 5 % a alrededor de 15 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

29. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo induce la producción de interferón gamma (IFN γ).

30. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es capaz de aumentar la producción de IFN γ al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, entre al menos 2 veces y al menos 10 veces, o entre al menos 3 veces y al menos 10 veces.

31. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es capaz de inducir citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) en una célula que expresa B7-H4.

32. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo induce lisis específica en al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, entre alrededor de 20 % y alrededor de 50 %, o entre alrededor de 30 % y alrededor de 50 % de células que expresan B7-H4.

33. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo inhibe el crecimiento tumoral en un modelo de carcinoma colorrectal CT26, un modelo 4T1 de carcinoma de mama murino o un modelo B16-moB7-H4/H3 de línea celular de melanoma.

34. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo reduce el crecimiento tumoral en al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 45 % o al menos 50 % en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

35. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-34, donde la inducción de la proliferación de linfocitos T, la inducción de la proliferación de linfocitos T CD4+, la inducción de la proliferación de linfocitos T CD8+, la inducción de la producción de IFN γ , la actividad de ADCC y/o la inhibición del crecimiento tumoral depende de la dosis.

36. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a este se une a B7-H4 de mono cynomolgus.

37. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une a B7-H4 de rata.

38. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une a B7-H4 de ratón.

39. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une al dominio de IgV de B7-H4 humana.

40. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se encuentra afucosilado.

41. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-40, el cual es un anticuerpo de longitud completa.

42. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-40, el cual es un fragmento de unión al antígeno.

43. El fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado porque dicho fragmento de unión al antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, intracuerpo, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diacuerpo, anticuerpo de dominio simple, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂ o scFv-Fc.

44. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 caracterizado porque comprende además una etiqueta detectable.

45. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está conjugado con una toxina.

46. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 45, caracterizado porque la toxina es citostática o citotóxica.

47. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 45 o la reivindicación 46, caracterizado porque la toxina es citotóxica.

48. Un polinucleótido aislado caracterizado porque comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada o la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

49. El polinucleótido aislado de la reivindicación 48, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico codifica la VH de la SEQ ID NO: 41 o 464.

50. El polinucleótido aislado de la reivindicación 48, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 243 o 470.

51. El polinucleótido aislado de la reivindicación 48, caracterizado porque la molécula

de ácido nucleico comprende (i) la secuencia de la SEQ ID NO: 243 o 470 y (ii) la secuencia de la SEQ ID NO:408.

52. Un polinucleótido aislado caracterizado porque comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena ligera o la cadena ligera de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

53. El polinucleótido aislado de la reivindicación 52, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico codifica la VL de la SEQ ID NO: 42 o la cadena ligera de la SEQ ID NO: 44.

54. El polinucleótido aislado de la reivindicación 52, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 244.

55. El polinucleótido aislado de la reivindicación 52, caracterizado porque la molécula de ácido nucleico comprende (i) la secuencia de la SEQ ID NO: 244 y (ii) la secuencia de la SEQ ID NO:406.

56. El polinucleótido aislado de acuerdo con la reivindicación 52, caracterizado porque el polinucleótido comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada o la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

57. Un vector aislado que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48-56.

58. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48-56, el vector de la reivindicación 57 o un primer vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48-51 y un segundo vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 52-55.

59. La célula hospedadora de la reivindicación 58, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en una célula de *E. coli*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Streptomyces*, levadura, CHO, YB/20, NS0, PER-C6, HEK-293T, NIH-3T3, HeLa, BHK, Hep G2, SP2/0, R1.1, B-W, L-M, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, BMT10, célula vegetal, célula de insecto y una célula humana en cultivo de tejido.
60. La célula hospedadora de la reivindicación 58 o 59, caracterizado porque la célula hospedadora carece de un gen de alfa-1,6-fucosiltransferasa (FUT8) funcional.
61. Un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a B7-H4 humana caracterizado porque comprende cultivar una célula hospedadora de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-60 de manera que se exprese una molécula de ácido nucleico y se produzca el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.
62. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a B7-H4 humana y se codifique mediante el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48-56.
63. Una composición farmacéuticamente aceptable caracterizado porque comprende el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47 o 62 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
64. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63, caracterizado porque al menos 95 % de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos en la composición están afucosilados.
65. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63 o la reivindicación 64, caracterizado porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen específicamente a B7-H4 humana y comprenden secuencias de región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de región variable de cadena pesada

(VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de las SEQ ID NO:458-460.

66. La composición farmacéutica de la reivindicación 65, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:464 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:469 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44.

67. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63 o 64, caracterizado porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen específicamente a B7-H4 humana comprenden secuencias de región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de región variable de cadena pesada (VH), CDR2 VH, CDR3 VH y CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de las SEQ ID NO:35-40.

68. La composición farmacéutica de la reivindicación 67, caracterizado porque (i) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:41 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42 o (ii) el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:43 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44.

69. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63-68, caracterizado porque la fucosilación es indetectable en la composición.

70. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63-69, caracterizado porque comprende además un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

71. La composición farmacéutica de la reivindicación 70, caracterizado porque el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es nivolumab o pembrolizumab.

72. La composición farmacéutica de la reivindicación 70, caracterizado porque el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es AMP-514, camrelizumab, tislelizumab y spartalizumab.

73. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63-69, caracterizado porque comprende además un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

74. Un método *in vitro* para detectar B7-H4 en una muestra caracterizado porque comprende poner en contacto dicha muestra con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47 o 62.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 74, caracterizado porque la muestra se obtiene a partir de un cáncer en un sujeto humano.

76. Un kit caracterizado porque comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47 o 62 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63-73 y a) un reactivo de detección, b) un antígeno de B7-H4, o c) una combinación de estos.

77. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47 o 62, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo inhibe la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T de B7-H4.

78. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 77, caracterizado porque la actividad de bloqueo de punto de control de

linfocitos T se mide mediante un aumento en la producción de IL-2 en relación con células de control.

79. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63, caracterizado porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos inhiben la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T de B7-H4.

80. La composición farmacéutica de la reivindicación 79, caracterizado porque la actividad de bloqueo de punto de control de linfocitos T se mide mediante un aumento en la producción de IL-2 en relación con células de control.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001955

Recibo: 21-119078

Fecha: 25/11/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 608271

CUS: 1216823453

Patente PCT

ANTICUERPOS DE B7-H4 Y MÉTODOS PARA USARLOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	70	\$ 42,670	\$ 2,986,900
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 3,156,580