

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Señores

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

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/022895

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de marzo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/646,344 21 de marzo de 2018.

US 62/696,597 11 de julio de 2018.

US 62/733,462 19 de septiembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado 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) con alta afinidad en pH ácido y poca afinidad a pH fisiológico, dado que, los pH ácidos se encuentran en los microambientes de lechos tumorales o sitios de inflamación y, por tanto, sería un anticuerpo con propiedades deseadas para tratar enfermedades tales como el cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2020/0012415 presentado el 2 de octubre de 2020.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 71 - 74, 173 – 182, 202 – 207 y 209 - 212 no es patentable, toda vez que, se refieren a un método de tratamiento para una paciente con cáncer o una enfermedad inflamatoria.

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 187 a 189 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso del anticuerpo para tratamiento de un paciente con cáncer.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “ANTICUERPO AISLADO QUE SE UNE A VISTA HUMANO (hVISTA) BAJO CONDICIONES DE PH ÁCIDO, COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE Y MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE DICHO ANTICUERPO”.

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona “*Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas*” pero el anticuerpo está definido únicamente por resultados a alcanzar que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica y, el anticuerpo no está definido 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. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención, así se sugiere incluir en la reivindicación independiente todas las características técnicas esenciales del anticuerpo incluyendo sus SEQ ID NO: de las regiones variables, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, se sugiere que por categoría inventiva se relacione una reivindicación independiente y si las otras son modalidades sean reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 2 a 70 y 75 no son claras ni concisas porque únicamente se refieren a resultados a alcanzar y no definen el anticuerpo por sus características técnicas esenciales, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales y funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto e incluir en la reivindicación independiente las mismas. Así mismo, unificar las reivindicaciones que reclaman la misma materia para darle concisión al capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 80 a 101 no son claras y carecen de sustento porque se refieren a que el anticuerpo comprende unas CDRs de forma general como es el caso de:

“- una CDR1 que comprende GFTX1X2DX3AMH, donde X1 es D o L, X2 es E o D y X3 es E o Y (SEQ ID NO: 563);

- una CDR2 comprising GIX4WX5SX6X7IGYADSVKG, donde X4 es D o N, X5 es D o N, X6 es D, E, H o A y X7 es D, E, H o N (SEQ ID NO: 564); y/o

- una CDR3 que comprende VPGYSX8GWIDAX9DX10, donde X8 es E, H o G, X9 es E, D o F y X10 es D, E o V (SEQ ID NO: 565)”

Pero no mencionan a que CDRs se refieren y estas fórmulas generales permiten generar una gran diversidad de permutaciones que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere indicar si las CDRs son de la VL o la VH, así mismo, mencionar únicamente los anticuerpos o secuencias de CDR que encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Además, menciona “comprising” cuando debería ser “comprende”, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 126 no es clara porque menciona “Un anticuerpo aislado que se une a hVISTA que consiste en la SEQ ID NO: 1 o 2” pero estas secuencias son de VISTA y no del anticuerpo reclamado, de esta forma, no es posible definir un anticuerpo por las secuencias del antígeno al que se une y debería definirse por sus características esenciales teniendo en cuenta que la misma es una reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características esenciales del anticuerpo, es decir, las características estructurales (SEQ ID NO de las CDRs tanto de la cadena ligera como de la cadena pesada) y funcionales de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 129 no es clara porque reclama un anticuerpo que se une a VISTA, pero lo define 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 usando las VH y la VL del anticuerpo y sus SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 130 no es clara porque reclama un anticuerpo que se une a VISTA en condiciones ácidas, pero solo define el mismo con resultados a alcanzar o características funcionales, pero no por sus características esenciales como sus SEQ ID NO: y las CDRs como se muestra en el capítulo descriptivo, por tanto, no es posible distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere incluir las características esenciales del anticuerpo de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 132 no es clara porque reclama “El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1131” cuando debería ser “El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 131”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Las reivindicaciones 141 y 142 no son claras porque definen 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 “condiciones ácidas”, “por ejemplo”, “una

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

KD que es al menos 10, 100 veces, 1000 veces inferior”, “KD o koff de unión a hVISTA bajo pH neutro o fisiológico”, “según lo medido”, “por ejemplo”, las cuales no son exactas ni permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Además, menciona en la lista una serie de características funcionales sin definir el anticuerpo por sus características estructurales como se indica en el capítulo reivindicatorio. 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.

Las reivindicaciones 141 y 142 no tienen sustento porque mencionan que el anticuerpo tiene un tiempo de residencia promedio de al menos 500 días, 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. Adicionalmente, en dichas reivindicaciones se caracteriza el anticuerpo por resultados a alcanzar como es el caso de que mejora, inhibe, contacta lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, se sugiere incluir las SEQ ID NO: del anticuerpo.

La reivindicación 143 no define al anticuerpo por sus características técnicas esenciales, se sugiere incluir las características técnicas esenciales y las SEQ ID NO: del anticuerpo.

Las reivindicaciones 3 – 5, 6 - 8, 12, 13, 14 – 17, 30, 36 -37, 38 39, 40-43, 45, 48, 61, 105, 107, 117, 119, 123, 129 - 131, 134, 135, 137, 129, 141, 142, 143, 144, 150, 151 – 154, 159, 172, 186, 190 – 193, 198, 200 y 212 mencionan expresiones imprecisas como “al menos” “o mayor”, “por ejemplo” las cuales impiden distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar dichas expresiones en las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 133, 138, 139, 140 – 142, 144 – 148 y 200 se refieren al capítulo descriptivo como es el caso de mencionar los ejemplos, ensayos y tablas de este. Se sugiere eliminar las expresiones que se refieren a partes del capítulo descriptivo.

La reivindicación 168 no es clara porque se refiere a un método para preparar un anticuerpo el cual comprende una sola etapa que es cultivar una célula, pero no menciona las condiciones técnicas esenciales. Se sugiere incluir las condiciones del método de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 183 - 186 no son claras ni concisas porque mencionan un método para identificar un anticuerpo, pero no incluyen las etapas del método sino únicamente se refieren a características funcionales del anticuerpo, además reclaman la misma materia. Se sugiere dejar una de las reivindicaciones e incluir las etapas del método reclamado de acuerdo en lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 190 y 191 no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere eliminar una de las dos reivindicaciones. Así mismo, no es claro si el método reclamado es *in vivo* o *in vitro*, se sugiere mencionar que es un método *in vitro*. Adicionalmente, la reivindicación 190 tiene mal la numeración de las etapas del método repitiendo los pasos a. y b., se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 193 no es clara porque menciona un método para seleccionar un anticuerpo que se une a VISTA con semivida extendida pero no menciona las etapas que caracterizan el método. Se sugiere incluir las etapas del método de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

La reivindicación 194 no es clara porque menciona que el método comprende aumentar la cantidad de residuos de ácido aspártico, glutámico o histidina, pero no menciona las posiciones donde deben ser incluidos dichos residuos. Se sugiere indicar donde se deben colocar dichos residuos en el anticuerpo. Adicionalmente, menciona *“aumentra la unión”* cuando debería ser *“aumentar la unión”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 198 no es clara porque menciona *“El método de cualquiera de las reivindicaciones 183-197, que comprende seleccionar esos anticuerpos que inhiben la interacción entre VISTA”* pero las reivindicaciones 183 a 197 no solo generan métodos para seleccionar los anticuerpos sino para mejorar la eficacia entre otros. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 201 no es clara porque menciona *“de cualquiera de las reivindicaciones 1-163 o 206-212”* pero esta reivindicación no puede ser dependiente de las reivindicaciones 206 a 212. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 208 no es clara porque reclama un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de VISTA humano a un pH de 6,5 pero no define el anticuerpo por sus características técnicas esenciales ni sus SEQ ID NO:, además, menciona una serie de aminoácidos que corresponden a unas secuencias, pero no es claro a que se refieren dichas secuencias. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso porque repite materia reclamada en varias reivindicaciones independientes, caracteriza la invención por resultados a alcanzar, 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.

El capítulo reivindicatorio reclama un anticuerpo que se una a VISTA, pero lo define 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 usando las VH, VL y CDRs del anticuerpo con sus SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

De la descripción se desprende que las características esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver como es el caso de las SEQ ID NO: del anticuerpo reclamado y sus CDRs, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones. Se sugiere incluir esta característica esencial en las reivindicaciones.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(…) c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”

Las tablas deben ser ajustadas para que puedan ser comprendidos los valores en las mismas, la tabla 4 no se aprecia en la descripción, pero existe tabla 5 en adelante, la tabla 9 esta cortada, la tabla 13 no aparece sino como texto cortado y no presenta ni filas ni columnas, la tabla 14 esta cortada e ilegible, la información de la tabla 24 no esta tabulada. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), dado que, no es posible extrapolar la divulgación a cualquier anticuerpo que compite o compite de forma cruzada. Cabe resaltar que, el capítulo descriptivo se centra en anticuerpos que se unen específicamente al supresor de la activación de células T que contiene el dominio V de inmunoglobulina humana (hVISTA), los cuales tienen una estructura de las 6 CDRs definidas por sus secuencias de aminoácidos SEQ ID NO.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de marzo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de prioridad o presentación
D1	NC2019/0010943	“Anticuerpos de unión a VISTA a pH ácido, método para prepararlos	14 de marzo de 2017

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

		y composición que los comprende”	
--	--	----------------------------------	--

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2019/0010943, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un anticuerpo aislado que se une específicamente al supresor de la activación de células T que contiene el dominio V de inmunoglobulina (hVISTA) en pH ácido con mayor afinidad que en pH fisiológico con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 35 y su fecha de prioridad, 14 de marzo de 2017, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 21 de marzo de 2018. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 883 del 17 de enero de 2020.

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas.	Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (Reiv. 1).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una KD que es al menos 10 veces menor que su KD en condiciones fisiológicas, donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende: posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 55; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 51; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 87; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 91; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 63; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 83; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 59; posiciones 26-

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 79; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 11; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 15; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 19; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 23; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 27; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 31; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 35; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 39; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 43; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 47; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 193; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 201; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 197; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 213; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 185; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 237; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 257; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 245; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 241; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 205; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 253; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 217; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 249; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 261; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 189; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 221; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 225; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 209; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 229; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 233; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 317; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 269; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 289; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 321; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 281; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 273; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 285; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 309; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 265; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 301; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 297; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 293; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 313; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 277; o posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 305, y en donde el anticuerpo además comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las posiciones 24-35, 51- 57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68 (Reiv. 1). En ciertas modalidades, el Ab anti-hVISTA comprende una VH que comprende las CDR1, CDR2 y/o CDR3 de VH de P1-061029 o P1- 061015 o su progenie, tal como P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, 30 P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1- 069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, entre otros (Págs 35 y 36). Además, el anticuerpo no se une a hVISTA que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 en la que se han mutado uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos de SEQ ID NO: 2: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127, y que es un anticuerpo IgG4 humano con una sustitución S228P en la región constante de la cadena pesada (Reivs. 15 y 16). También divulga un método para obtener el anticuerpo, una línea celular que comprende un ácido nucleico que codifica para el anticuerpo y una composición que comprende el anticuerpo (Reivs. 29 a 35), donde se evidencia el efecto de bloqueo que ejerce el anticuerpo hVISTA de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, el cual se une a esplenocitos murinos de manera más eficiente a pH 6,0 que a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) así como ocurre para unirse a células T CD8+, células mieloides CD11b+ y células T CD4+ (ejemplo 4, Fig, 4E), así mismo, el anticuerpo hVISTA tiene potencia reducida para mediar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) a pH fisiológico (fig. 8F, ejemplo 10) y dado que es un anticuerpo selectivo a pH ácido demostró tener un pK superior a dicho pH en relación a un anticuerpo sensible a pH ácido (mAb 3) que se unen a VISTA lo que facilita su actividad en microentornos tumorales y de los tejidos inflamados que son ácidos (ejemplos 6 y 7, tabla



Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

11).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 70, 75 a 125, 132 a 172 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 126 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un anticuerpo aislado que se une a hVISTA que consiste en la SEQ ID NO: 1 o 2, pero no se une de forma significativa a un hVISTA modificado, en el cual uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos se han mutado: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127 (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un anticuerpo aislado que se une a hVISTA que consiste en la SEQ ID NO: 1 o 2, pero no se une de forma significativa a un hVISTA modificado, en el cual uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos se han mutado: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.	Un anticuerpo aislado que se une a hVISTA que consiste en la SEQ ID NO: 1 o 2, pero no se une de forma significativa a un hVISTA modificado, en el cual uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos se han mutado: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127 (Reiv. 15).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 126 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 127 y 128 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 129 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un anticuerpo aislado (Ab) que se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a un pH de 6,5 (según lo medido, por ejemplo, por uno de los ensayos descritos en los Ejemplos), donde el Ab inhibe la interacción entre hVISTA y (a) células T y/o (b) PSGL-1, (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un anticuerpo aislado (Ab) que se une a hVISTA en condiciones ácidas	Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (Reiv. 1).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 129 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 130 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas	Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (Reiv. 1).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 130 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 131 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas	Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (Reiv. 1).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 131 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 183 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 o menor con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor, que comprende	Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 o menor con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor, que comprende (Págs. 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor,	poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor (Págs. 22, 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
y seleccionar el Ab o los Ab de ensayo que se unen al polipéptido con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor	y seleccionar el Ab o los Ab de ensayo que se unen al polipéptido con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor (Ejemplos 8 y 9, Figs. 7A-F).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 183 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 184 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 o menor con una koff de 5 x 10⁻³ sec⁻¹ o menor, que comprende poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende*

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

hVISTA-ECD (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5, que comprende	Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 o menor con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor, que comprende (Págs. 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor,	poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor (Págs. 22, 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
Y seleccionar el Ab o los Ab de ensayo que se unen al polipéptido con una koff de 5 x 10 ⁻³ sec ⁻¹	Y seleccionar el Ab o los Ab de ensayo que se unen al polipéptido con una koff de 5 x 10 ⁻³ sec ⁻¹ (Ejemplos 8 y 9, Figs. 7A-F).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 184 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 185 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 con una afinidad similar a la de pH 7,0 que comprende: (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 con una afinidad similar a la de pH 7,0 que comprende:	Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 con una afinidad similar a la de pH 7,0 que comprende: (Págs. 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
a. poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo a pH 6,5 con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o que comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, o 35-70, o 35-127 de SEQ ID NO:2;	poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor, y poner en contacto el Ab de ensayo o la pluralidad de Ab de ensayo a pH 7,0 con el polipéptido (Págs. 22, 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
b. poner en contacto el Ab de ensayo o la pluralidad de Ab de ensayo a pH 7,0 con el polipéptido de (a); y	
c. seleccionar un Ab de ensayo si este se une al polipéptido con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor a pH 6,5 y a pH 7,0.	seleccionar un Ab de ensayo si este se une al polipéptido con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor a pH 6,5 y a pH 7,0 (Ejemplos 8 y 9, Figs. 7A-F).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 185 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 186 (Radicado N°

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: “Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une con mayor afinidad al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 que a pH 7,0 que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une con mayor afinidad al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 que a pH 7,0 que comprende:	Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 con una afinidad similar a la de pH 7,0 que comprende: (Págs. 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
a. poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo a pH 6,5 con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o que comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70, o 35-127 de SEQ ID NO:2;	poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor, y poner en contacto el Ab de ensayo o la pluralidad de Ab de ensayo a pH 7,0 con el polipéptido (Págs. 22, 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
b. poner en contacto el Ab de ensayo o la pluralidad de Ab de ensayo a pH 7,0 con el polipéptido de (a); y	
c. seleccionar un Ab de ensayo si este se une al polipéptido con una KD o una koff al menos 2 veces menor a pH 6,5 que a pH 7,0.	seleccionar un Ab de ensayo si este se une al polipéptido con una KD o una koff al menos 2 veces menor a pH 6,5 que a pH 7,0 (Ejemplos 8 y 9, Figs. 7A-F).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 186 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 190 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: “Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende:	Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende: (Ejemplo 10, Fig. 7).
a. Proporcionar un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una afinidad que es menor que un valor deseado;o 35-127 de SEQ ID NO:2;	poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5, sustituir
b. sustituir 1 a 5 residuos de aminoácidos en la cadena ligera o pesada del Ab con un residuo de aminoácidos diferente	residuos en la en VH CDR3 del anticuerpo y determinar la afinidad del anticuerpo (Págs. 6, 22, 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
a. Determinar si el Ab obtenido en (b) tiene mayor afinidad por hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor en relación con el Ab de (a); y	
b. Repetir los pasos (a) - (c), una cantidad de vueltas suficientes para obtener un Ab que se une hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor.	Realizar varias rondas de tamizaje de unión del anticuerpo a hVISTA a pH ácido (Ejemplos 8 y 9, Figs. 7A-F).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 190 no es nueva.

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 191 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: “Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende:	Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende: (Ejemplo 10, Fig. 7).
a. Proporcionar un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una afinidad que es menor que un valor deseado;	Un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 6,5 se usa para construir una genoteca por sustituciones de aminoácidos que mejoraran la unión a pH bajo con KD de 10 ⁻⁷ M (Págs. 6, 22, 184 a 186, Figs. 7A-F, ejemplos 8 y 9, tabla. 1).
b. Preparar una genoteca de variantes del Ab de (a), donde cada variante comprende una sustitución de 1 a 5 residuos de aminoácidos en la cadena ligera o pesada del Ab con un residuo de aminoácidos diferente	
c. Seleccionar Ab de la genoteca de variantes de (b) que se unen a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una KD de 10 ⁻⁷ M o menor; y	
d. Ensayar opcionalmente la eficacia antitumoral de los Ab de (c) en un modelo tumoral.	Realizar varias rondas de tamizaje de unión del anticuerpo a hVISTA a pH ácido (Ejemplos 8 y 9, Figs. 7A-F).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 191 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que la genoteca se tamizo en dos rondas de unión a VISTA Ph ácido alternando entre selecciones positivas (unión a pH 6.0) y negativas (unión hVISTA a pH 7,4, de tal forma que se obtienen variantes del anticuerpo después de 9 rondas de selección incluyendo aquellos que se unen con una mayor afinidad a pH 6, donde la genoteca permitió solo las sustituciones de los aminoácidos de los que fuera más probable que mejoraran la unión a pH bajo, es decir, aspartato, glutamato e histidina de las CDRs de VH, mostrando que se incluyeron sustituciones simples y dobles de cada CDR y recombinaciones entre las CDRs para un máximo de 6 sustituciones de aminoácidos por cadena, donde los anticuerpos P1-068761 y P1-068768 tienen una afinidad más baja a VISTA en pH fisiológico (Pág. 207, ejemplo 9, tabla 6). Además, se evidencia el efecto de bloqueo que ejerce el anticuerpo hVISTA de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, el cual se une a esplenocitos murinos de manera más eficiente a pH 6,0 que a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) así como ocurre para unirse a células T CD8+, células mieloides CD11b+ y células T CD4+ (ejemplo 4, Fig. 4E), así mismo, el anticuerpo hVISTA tiene potencia reducida para mediar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) a pH fisiológico (fig. 8F, ejemplo 10) y dado que es un anticuerpo selectivo a pH ácido demostró tener un pK superior a dicho pH en relación a un anticuerpo sensible a pH ácido (mAb 3) que se unen a VISTA lo que facilita su actividad en microentornos tumorales y de los tejidos inflamados que son ácidos (ejemplos 6 y 7, tabla 11).

Las reivindicaciones dependientes 192 a 201 tampoco cumplen con el requisito de novedad.



Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 208 (Radicado N° NC2020/0012415 del 2 de octubre de 2020) refiere a: *“Un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de VISTA humano a un pH de 6,5 y opcionalmente no de manera significativa a pH 7,0, donde el anticuerpo comprende un ácido glutámico, ácido aspártico o histidina (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de VISTA humano a un pH de 6,5,	Un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de VISTA humano a un pH de 6,5 (Reiv. 1).,
donde el anticuerpo comprende un ácido glutámico, ácido aspártico o histidina en una o más de las posiciones 26, 30, 31, 110, 111 y 112, donde la numeración concuerda con la de las SEQ ID NOs: 67, 51 y 55.	donde el anticuerpo comprende un ácido glutámico, ácido aspártico o histidina en una o más de las posiciones 26, 30, 31, 110, 111 y 112, donde la numeración concuerda con la de las SEQ ID NOs: 67, 51 y 55 (Tabla 13, Pág. 230, ejemplo 14). Donde las SEQ ID NO: 51, 55 y 67 de D1 tienen un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO: 51, 55 y 67 de la solicitud respectivamente (alineamientos 1, 2 y 3).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 208 no es nueva.

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2019_183040_51 100.00 100.00
2: WO_2018_169993_51 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019_183040_51  EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSEEIGY 60
WO_2018_169993_51  EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSEEIGY 60
*****

WO_2019_183040_51  ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTV 120
WO_2018_169993_51  ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTV 120
*****

WO_2019_183040_51  VSS 123
WO_2018_169993_51  VSS 123
***
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 51 de D1 y la SEQ ID NO: 51 de la solicitud.

Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2019_183040_55 100.00 100.00
2: WO_2018_169993_55 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019_183040_55  EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLVWSGIDNSENIGY 60
WO_2018_169993_55  EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLVWSGIDNSENIGY 60
*****

WO_2019_183040_55  ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTV 120
WO_2018_169993_55  ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTV 120
*****

WO_2019_183040_55  VSS      123
WO_2018_169993_55  VSS      123
***
```

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 55 de D1 y la SEQ ID NO: 55 de la solicitud.

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2019_183040_67 100.00 100.00
2: WO_2018_169993_67 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019_183040_67  EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLVWSGINWNSANIGY 60
WO_2018_169993_67  EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLVWSGINWNSANIGY 60
*****

WO_2019_183040_67  ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTV 120
WO_2018_169993_67  ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTV 120
*****

WO_2019_183040_67  VSS      123
WO_2018_169993_67  VSS      123
***
```

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 67 de D1 y la SEQ ID NO: 67 de la solicitud.

Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una KD que es al menos 10 veces menor que su KD en condiciones fisiológicas, donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende: posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 55; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 51; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 87; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 91; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 63; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 83; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 59; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 79; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 11; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 15; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 19;posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 23; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 27; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 31; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 35; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 39; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 43; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 47; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112

Página 15 de 19



Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

de SEQ ID NO: 193; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 201; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 197; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 213; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 185; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 237; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 257; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 245; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 241; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 205; posiciones 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 253; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 217; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 249; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 261; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 189; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 221; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 225; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 209; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 229; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 233; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 317; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 269; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 289; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 321; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 281; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 273; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 285; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 309; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 265; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 301; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 297; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 293; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 313; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 277; o posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 305, y en donde el anticuerpo además comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las posiciones 24-35, 51- 57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68 (Reiv. 1). En ciertas modalidades, el Ab anti-hVISTA comprende una VH que comprende las CDR1, CDR2 y/o CDR3 de VH de P1-061029 o P1- 061015 o su progenie, tal como P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, 30 P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1- 069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, entre otros (Págs 35 y 36). Además, el anticuerpo no se une a hVISTA que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 en la que se han mutado uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos de SEQ ID NO: 2: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127, y que es un anticuerpo IgG4 humano con una sustitución S228P en la región constante de la cadena pesada (Reivs. 15 y 16). También divulga un método para obtener el anticuerpo, una línea celular que comprende un ácido nucleico que codifica para el anticuerpo y una composición que comprende el anticuerpo (Reivs. 29 a 35), donde se evidencia el efecto de bloqueo que ejerce el anticuerpo hVISTA de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, el cual se une a esplenocitos murinos de manera más eficiente a pH 6,0 que a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) así como ocurre para unirse a células T CD8+, células mieloides CD11b+ y células T CD4+ (ejemplo 4, Fig, 4E), así mismo, el anticuerpo hVISTA tiene potencia reducida para mediar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) a pH fisiológico (fig. 8F, ejemplo 10) y dado que es un anticuerpo selectivo a pH ácido demostró tener un pK superior a dicho pH en relación a un anticuerpo sensible a pH ácido (mAb 3) que se unen a VISTA lo que facilita su actividad en microentornos tumorales y de los tejidos inflamados que son ácidos (ejemplos 6 y 7, tabla 11).

8. Conclusión

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



Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2019/0010943	1 - 70, 75 a 172, 183 a 186, 190 a 201 y 208.	Novedad

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° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012415		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/022895		19 de marzo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
21/03/2018				X					
Solicitante									
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	187 - 189	Art. 15	-	Art. 20	71-74, 173 – 182 y 202 – 207 y 209-212	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 70, 75 a 172, 183 – 186, 190 a 201 y 208					
Palabras clave utilizadas				hVISTA antibody, acid pH, cancer, K _D , K _{off} , composition, treatment, SEQ ID NO: 1, 2, 51, 55, 67, 563 – 565, 569 – 571, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 115, 119, 123, 127, 131, 135, 139, 143, 147, 151, 155, 159, 185, 189, 193, 197, 201, 205, 209, 213, 217, 221, 225, 229, 233, 237, 241, 245, 249, 253, 257, 261, 265, 269, 273, 277, 281, 285, 289, 293, 297, 301, 305, 309, 313, 317, 321					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: G01N 33/00, C07K 16/28, A61K 39/395					
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	NC2016/0000097	22/07/2016	-	-		A			
	NC2018/0010956	12/10/2018	-	-		A			
	NC2019/0010943 WO2018169993	02/10/2019 20/09/2018	1 - 70, 75 a 172, 183 a 186, 190 a 201 y 208.	Págs 35 y 36, reivs. 1, 15 y 16, Ejemplos 8, 9 y 10, Figs. 7A – F, tabla 1		X			
ISA/ EPO	WO2018169993A1	20/09/2018	-	-		T			
	WO2015097536A2	02/07/2015	-	-		A			
	WO2012033953A1	17/03/2012	-	-		A			
THE LENS	US20030027988A1	05/02/2003	-	-		A			
	US20070048301A1	28/02/2007	-	-		A			
	US20070237745A1	10/10/2007	-	-		A			
	US20080248007A1	08/10/2008	-	-		A			
	US7655778B2	01/02/2010	-	-		A			
	WO2001004297A2	17/06/2001	-	-		A			
	US20170275382A1	27/09/2017	-	-		A			
	US20170362321A1	20/12/2017	-	-		A			
US20170088620A1	29/03/2017	-	-		A				



Oficio N° 20321 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

PATBASE	US2017306019AA	26/10/2017	-	-	A
	US2017051061AA	23/02/2017	-	-	A
	US2014056892AA	27/02/2014	-	-	A
	WO17038997A1	09/03/2017	-	-	A
	WO16027764A1	25/02/2016	-	-	A
	US2017119877AA	04/05/2017	-	-	A
	US2016159927AA	09/06/2016	-	-	A
	WO18027042A1	08/02/2018	-	-	A
	US2013247234AA	19/09/2013	-	-	A
	GB201707484A0	21/06/2017	-	-	A
	US2017174778AA	22/06/2017	-	-	A
PUBMED	Deng, J., <i>et al.</i>	20/12/2016	-	-	A
	Liu, J., <i>et al.</i>	26/05/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. 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. Liu, J., <i>et al.</i> (2015). Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>, 112(21), 6682–6687.					
(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: (06/12/2022)					

