

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 7 de octubre de 2023 bajo el número NC2020/0012415, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA) en condiciones que tienen un pH de 6.0 a 6.5, en donde el anticuerpo comprende una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende: residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 491; residuos 26-35, 50-66, i 99-112 de SEQ ID NO: 503; residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 515; residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 527; o residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 539 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo N° NC2020/0012415 presentado el 7 de octubre de 2023.

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

4. De la solicitud de patente

4.1. 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 QUE SE UNE A VISTA HUMANO (HVISTA) BAJO CONDICIONES DE PH ÁCIDO, ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA DICHO ANTICUERPO Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE”.

4.2. 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 no menciona el sistema de numeración por el cual se definen los residuos de CDRs indicados. Se sugiere especificar el sistema de numeración, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 3 no es clara y carece de sustento porque menciona “*modificado por uno o ambos de K16R y sustituciones T84A*”, pero no es claro cuáles de las secuencias comprenden la mutación K16R y cuáles la T84A, dado que todas las secuencias mencionadas no poseen alguna de las dos modificaciones o ambas como sugiere la reivindicación. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y mencionar la secuencia que comprende K16R y la secuencia que comprende T84A en concordancia con lo divulgado en la descripción.

En la reivindicación 5 la expresión “*pero en donde el anticuerpo 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*”, es un resultado a alcanzar y no define al anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Además, la expresión “*no se une de forma significativa*” es imprecisa. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona “*donde el anticuerpo entra en contacto con hVISTA den uno o más aminoácidos energéticamente importantes seleccionados de: (i) V34, T35, Y37, K38, T39, Y41, S52, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127; (ii) V34, T35, Y37, T39, Y41, S52, R54, F62, L65, H66, H68, L115, V117, I119, R120, H121, H122, S124, E125; or (iii)*

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Y37, T39, R54, F62, H66, L115 o V117”, pero un epítopo se define por más de un residuo de aminoácidos. Adicionalmente, la reivindicación tiene el término en inglés “or”. Se sugiere realizar las correcciones y aclaraciones respectivas.

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

5. 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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de prioridad, presentación o publicación
D1	NC2019/0010943	“Anticuerpos de unión a VISTA a pH ácido, método para prepararlos y composición que los comprende”	14 de marzo de 2017
D2	WO2017181139	“Anti-human VISTA antibodies and use thereof”	19 de octubre de 2017

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 ácido nucleico que codifica una cadena ligera de 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 la reivindicación 21 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.

D2¹ divulga anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA) (Resumen, reivs. 1 a 30).

6. 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.

6.1. Novedad

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017181139>

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 21 (Radicado NC2020/0012415 del 7 de octubre de 2023) se refiere a: “Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un ácido nucleico que codifica la cadena ligera de un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA)	Un ácido nucleico que codifica para la cadena ligera de un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (Reiv. 150).
Donde la región variable de cadena ligera (VL) comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.	Donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID: 68, en donde las condiciones ácidas son condiciones de pH de 6.0 a 6.5 (Tabla 2, Pág. 197). Donde los residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID: 68 de la solicitud tienen 100% de identidad con la SEQ ID NO 68 de D1 respectivamente y en general la SEQ ID NO: 68 de la solicitud tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 68 de la D1 (alineamiento 1).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 21 no es nueva.

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

1: SEQ_ID_NO_68_solicitud 100.00 100.00
2: SEQ_ID_NO_68_D1      100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO:68_solicitud  EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP 60
SEQ_ID_NO:68_D1        EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP 60
*****

SEQ_ID_NO:68_solicitud  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK 108
SEQ_ID_NO:68_D1        DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK 108
*****
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 68 de D1 y la SEQ ID NO: 68 de la solicitud.

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 (Págs. 151 y 158). También divulga un método para obtener el anticuerpo (Figs. 7A – F), 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



Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

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). Donde el ácido nucleico que codifica la región variable de cadena liviana tiene la SEQ ID NO: 356 (pág. 339, tabla de secuencias) la cual tiene 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 356 de la solicitud (alineamiento 2).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_169993_356      GAAATTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC      60
WO_2019_183040_356      GAAATTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC      60
*****

WO_2018_169993_356      CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA      120
WO_2019_183040_356      CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA      120
*****

WO_2018_169993_356      CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA      180
WO_2019_183040_356      CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA      180
*****

WO_2018_169993_356      GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGACTGGAG      240
WO_2019_183040_356      GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGACTGGAG      240
*****

WO_2018_169993_356      CCTGAAGATTTTGAGTGTATTACTGTGACAGTATGGTAGCTCACCATTCACTTTGCGC      300
WO_2019_183040_356      CCTGAAGATTTTGAGTGTATTACTGTGACAGTATGGTAGCTCACCATTCACTTTGCGC      300
*****

WO_2018_169993_356      CCTGGGACCAAAAGTGGATATCAAA      324
WO_2019_183040_356      CCTGGGACCAAAAGTGGATATCAAA      324
*****
```

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 356 de D1 y la SEQ ID NO: 356 de la solicitud.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2020/0012415 del 7 de octubre de 2023) se refiere a: “Un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA)	Anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA) humano (Todo el documento).
En donde el anticuerpo comprende una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende: a. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 491; b. residuos 26-35, 50-66, i 99-112 de SEQ ID NO: 503;	En donde el anticuerpo comprende los CDRs de cadena pesada (VH): CDR1 (SEQ ID NO: 100), CDR2 (SEQ ID NO: 101), CDR3 (SEQ ID NO: 102); CDR1 (SEQ ID NO: 110), CDR2 (SEQ ID NO: 111), CDR3 (SEQ ID NO: 112);



Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

c. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 515; d. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 527; o e. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 539	CDR1 (SEQ ID NO: 120), CDR2 (SEQ ID NO: 121), CDR 3 (SEQ ID NO: 122); CDR1 (SEQ ID NO: 130), CDR2 (SEQ ID NO: 131), CDR3 (SEQ ID NO: 132); CDR1 (SEQ ID NO: 140), CDR2 (SEQ ID NO: 141), CDR3 (SEQ ID NO: 142) o; CDR1 (SEQ ID NO: 150), CDR2 (SEQ ID NO: 151), CDR 3 (SEQ ID NO: 152) (Reiv. 29)-
y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.	Y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la CDRs: CDR1 (SEQ ID NO: 103), CDR2 (SEQ ID NO:104), CDR3 (SEQ ID NO: 105); CDR1 (SEQ ID NO: 113), CDR2 (SEQ ID NO: 114), CDR 3 (SEQ ID: 115); CDR1 (SEQ ID NO: 123); CDR2 (SEQ ID NO: 124), CDR3 (SEQ ID NO: 125); CDR1 (SEQ ID NO: 133); CDR2 (SEQ ID NO: 134); CDR3 (SEQ ID NO: 135); CDR1 (SEQ ID NO: 143), CDR2 (SEQ ID NO: 144), CDR3 (SEQ ID NO: 145) o; CDR1 (SEQ ID NO: 153). CDR2 (SEQ ID NO: 154) y CDR3 (SEQ ID NO: 155) (Reiv. 29).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo que se une a hVISTA, donde el anticuerpo comprende los CDRs de cadena pesada (VH): CDR1 (SEQ ID NO: 100), CDR2 (SEQ ID NO: 101), CDR3 (SEQ ID NO: 102); CDR1 (SEQ ID NO: 110), CDR2 (SEQ ID NO: 111), CDR3 (SEQ ID NO: 112); CDR1 (SEQ ID NO: 120), CDR2 (SEQ ID NO: 121), CDR 3 (SEQ ID NO: 122); CDR1 (SEQ ID NO: 130), CDR2 (SEQ ID NO: 131), CDR3 (SEQ ID NO: 132); CDR1 (SEQ ID NO: 140), CDR2 (SEQ ID NO: 141), CDR3 (SEQ ID NO: 142) o; CDR1 (SEQ ID NO: 150), CDR2 (SEQ ID NO: 151), CDR 3 (SEQ ID NO: 152) (Reivs. 1 y 29). Donde la SEQ ID NO: 100 de D2 tiene un 62,50% de identidad con las secuencias de las posiciones 26 a 35 de las SEQ ID NO: 491, 503 y 527 de la solicitud y un 50 % de identidad con la secuencia de las posiciones 26 a 35 de la SEQ ID NO: 539 de la solicitud (alineamiento 3). Y la SEQ ID NO: 101 tiene una identidad del 37,50% con la secuencia de la posición 50 a 66 de la SEQ ID NO: 491, 503, 527 y 539 de la solicitud (alineamiento 4). Además, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las CDRs: CDR1 (SEQ ID NO: 103), CDR2 (SEQ ID NO:104), CDR3 (SEQ ID NO: 105); CDR1 (SEQ ID NO: 113), CDR2 (SEQ ID NO: 114), CDR 3 (SEQ ID: 115); CDR1 (SEQ ID NO: 123); CDR2 (SEQ ID NO: 124), CDR3 (SEQ ID NO: 125); CDR1 (SEQ ID NO: 133); CDR2 (SEQ ID NO: 134); CDR3 (SEQ ID NO: 135); CDR1 (SEQ ID NO: 143), CDR2 (SEQ ID NO: 144), CDR3 (SEQ ID NO: 145) o; CDR1 (SEQ ID NO: 153),CDR2 (SEQ ID NO: 154) y CDR3 (SEQ ID NO: 155) (Reiv. 29). El anticuerpo antiVISTA tiene una región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena liviana de la SEQ ID NO: 58 (Párr. [432]). Donde la SEQ ID NO: 57 de D2 tiene un 68,42% de identidad con las SEQ ID NOs: 491, 503 y 515 de la solicitud, y del 67,54% con las SEQ ID NOs: 527 y 539 de la solicitud (alineamientos 5 y 6).



Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2017_181139_100	100.00	50.00	62.50	62.50	62.50
2: 26_35_SEQIDNO539	50.00	100.00	88.89	90.00	90.00
3: 26_35_SEQIDNO503	62.50	88.89	100.00	100.00	100.00
4: 26_35_SEQIDNO527	62.50	90.00	100.00	100.00	100.00
5: 26_35_SEQIDNO491	62.50	90.00	100.00	100.00	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

WO_2017_181139_100      -GYTLTDYN--      8
26_35_SEQIDNO539        -GFTLDDEAMH      10
26_35_SEQIDNO503        SGFTLDQYAM-      10
26_35_SEQIDNO527        -GFTLDQYAMH      10
26_35_SEQIDNO491        -GFTLDQYAMH      10
                        *.***

```

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 100 de D2 y la secuencia de la posición 26 a 35 de las SEQ ID NOs: 491, 503, 515, 527 y 539 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2017_181139_101	100.00	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
2: 50_66_SEQIDNO491	37.50	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
3: 50_66_SEQIDNO515	37.50	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
4: 50_66_SEQIDNO527	37.50	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
5: 50_66_SEQIDNO539	37.50	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
6: 50_66_SEQIDNO503	37.50	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

WO_2017_181139_101      -----INLNIAIT---      8
50_66_SEQIDNO491        -GINWNSANIGYADSVKG      17
50_66_SEQIDNO515        -GINWNSANIGYADSVKG      17
50_66_SEQIDNO527        -GINWNSANIGYADSVKG      17
50_66_SEQIDNO539        -GINWNSANIGYADSVKG      17
50_66_SEQIDNO503        SGINWNSANIGYADSVK-      17
                        *.:** :

```

Alineamiento 4. Entre la SEQ ID NO: 101 de D2 y la secuencia de la posición 50 a 66 de las SEQ ID NOs: 491, 503, 515, 527 y 539 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDNO_57D1	100.00	68.42	68.42	68.42	67.54	67.54
2: SEQIDNO_515	68.42	100.00	99.19	98.37	98.37	97.56
3: SEQIDNO_491	68.42	99.19	100.00	99.19	97.56	98.37
4: SEQIDNO_503	68.42	98.37	99.19	100.00	98.37	99.19
5: SEQIDNO_527	67.54	98.37	97.56	98.37	100.00	99.19
6: SEQIDNO_539	67.54	97.56	98.37	99.19	99.19	100.00

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQIDNO: 57D1      EVKLLS GGGLVQPGGSLKLS CAASGFD FSR YWMSWVRQAPGKGLEWIGEVYPDSTINY 60
SEQIDNO: 515      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLS CAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSANIGY 60
SEQIDNO: 491      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLS CAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSANIGY 60
SEQIDNO: 503      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLS CAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSANIGY 60
SEQIDNO: 527      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLS CAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSANIGY 60
SEQIDNO: 539      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLS CAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSANIGY 60
                  **:*:***** **:*:***** :. * *****: : : :*:.*

SEQIDNO: 57D1      TPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGG-----DYNQGTSVT 111
SEQIDNO: 515      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTV 120
SEQIDNO: 491      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTV 120
SEQIDNO: 503      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTV 120
SEQIDNO: 527      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTV 120
SEQIDNO: 539      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTV 120
                  : *:*:* *****:***** :*:*****: * * ***** **

SEQIDNO: 57D1      VSS      114
SEQIDNO: 515      VSS      123
SEQIDNO: 491      VSS      123
SEQIDNO: 503      VSS      123
SEQIDNO: 527      VSS      123
SEQIDNO: 539      VSS      123
                  ***
```

Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 57 de D2 y las SEQ ID NOs: 491, 503, 515, 527 y 539 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SEQIDNO_68      100.00   57.01
2: SEQIDNO_58D1    57.01   100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQIDNO: 68      EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLS CASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP 60
SEQIDNO: 58D1     DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNI-HNYLSWYHQKQKSPQLLVYNAKTLADGVP 59
                  :* :***** ** * ** :*:***** :. :*:***** :*:*****: :*:**

SEQIDNO: 68      DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK- 108
SEQIDNO: 58D1     SRFSGSGSGTQYSLKINSLPEDFGSYQCQNFWSPTFTFGSGTKLEIKR 108
                  *****:*****:*****:*****:*****:*****:*****
```

Alineamiento 6. Entre la SEQ ID NO: 58 de D2 y la SEQ ID NO: 68 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D2, consiste en las CDRs.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las CDRs de la solicitud proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un anticuerpo antiVISTA humano que tiene características inmunosupresoras en ensayos MLR o ensayos ConA o modelos de enfermedades autoinmunes, inflamatorias o GVHD y que imitan o agonizan los efectos inmunosupresores de VISTA humano (Párrs. [442] y [443], ejemplo 9, tabla 2) ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener un anticuerpo de unión a VISTA alternativo al anticuerpo divulgado en el documento D2?

Sin embargo, un método para seleccionar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con alta afinidad ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con actividad inmunosupresora (ejemplos 1 y 2).

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un método para seleccionar un anticuerpo que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) y que comprende una serie de sustituciones como lo enseña D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el anticuerpo hVISTA tiene un efecto de bloqueo, dado que la administración de Ab1 durante la progresión de la enfermedad particular disminuyó en gran medida la patología y/o la mortalidad. Cada modelo enumerado tiene un requisito único sobre las células T para la progresión de la enfermedad GVHD y ConA que son impulsados por respuestas de células Th1 T (ejemplo 2, Figs. 2 A a F). D2 también divulga composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo antiVISTA y menciona que el anticuerpo puede ser combinado con otro agente terapéutico como PD-1 o PDL-1, CTLA4-ig y otras citoquinas (Párrs. [265] y [268]).

Las reivindicaciones dependientes 4 a 20 y 22 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (Radicado NC2020/0012415 del 7 de octubre de 2023) se refiere a: *“Un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones que tienen pH de 6.0 a 6.5, en el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un anticuerpo que se une a hVISTA,	Anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA) humano (Reivs. 1-30).
En el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 289 o SEQ ID NO: 273 modificado por uno o ambos de K16R y sustituciones T84A	una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEQ ID NO: 106 (Reiv. 30). Donde la SEQ ID NO: 106 de D2 tiene una identidad del 49,59% con la SEQ ID NO: 55 de la solicitud (alineamiento 5).
y donde el anticuerpo comprende una VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden los residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68. 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.	Y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la CDRs: CDR1 (SEQ ID NO: 103), CDR2 (SEQ ID NO:104), CDR3 (SEQ ID NO: 105); CDR1 (SEQ ID NO: 113), CDR2 (SEQ ID NO: 114), CDR 3 (SEQ ID: 115); CDR1 (SEQ ID NO: 123); CDR2 (SEQ ID NO: 124), CDR3 (SEQ ID NO: 125); CDR1 (SEQ ID NO: 133); CDR2 (SEQ ID NO: 134); CDR3 (SEQ ID NO: 135); CDR1 (SEQ ID NO: 143), CDR2 (SEQ ID NO: 144), CDR3 (SEQ ID NO: 145) o; CDR1 (SEQ ID NO: 153). CDR2 (SEQ ID NO: 154) y CDR3 (SEQ ID NO: 155) (Reiv. 29).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un anticuerpo que se une a hVISTA, donde el anticuerpo comprende una región VH y una región VL de las SEQ ID NOs: NO: 106 y 108; 116 y 118; 126 y 128; 136 y 138; 146 y 148; 156 y 158; 166 y 168; 176 y 178; 186 y



Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

188; 196 y 198; 206 y 208; 216 y 218; 226 y 228; 236 y 238; 246 y 248; 256 y 258; 266 y 268; 276 y 278; 286 y 288; 296 y 298; 306 y 308; 316 y 318; 326 y 328; 336 y 338; 346 y 348; 356 y 358; 366 y 368; 376 y 378; 386 y 388; 396 y 398; 406 y 408; 416 y 418; 426 y 428; 436 y 438; 446 y 448; 456 y 458; 466 y 468; 476 y 478; 486 y 488; 496 y 498; 506 y 508; 516 y 518; 526 y 528; 536 y 533, 534 y 535; 546 y 548; 556 y 558; 566 y 568; 576 y 578; 586 y 588; 596 y 598; 606 y 608; 616 y 618; 626 y 628; 636 y 638; 646 y 648; 656 y 658 respectivamente (Párr. [0029]). Donde la SEQ ID NO: 106 de D2 tiene un 49,59% de identidad con la SEQ ID NO: 55 de la solicitud (alineamiento 7). También divulga un método para obtener el anticuerpo (Reivs. 31).

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

1: WO_2017_181139_106      100.00   49.59
2: SEQIDNO_55_solicitud    49.59   100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017_181139_106      EVQLQQFGAELVKPGASVKISCKASGYTLTDYINMDWKQSHGKSLIEWIGHINLNYAITTY 60
SEQIDNO:55_solicitud    EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKLEWWSGIDWNSENIGY 60
**** : *, **:* **::** **::** ** **::*: **::*: *, *

WO_2017_181139_106      NQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDATVYYCARG-GYRYT-YYAMDYWGQGTSTVT 118
SEQIDNO:55_solicitud    ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQNNSLRTEDALYYCAKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTV 120
...*: ** *::: **::** **::** **::**::**:: ** * * ***** **

WO_2017_181139_106      VSS      121
SEQIDNO:55_solicitud    VSS      123
***
```

Alineamiento 7. Entre la SEQ ID NO: 106 de D2 y la SEQ ID NO: 55 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el anticuerpo divulgado en D2, consiste en la secuencia de la región variable de cadena pesada (VH) y ligera (VL).

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas secuencias proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un anticuerpo que se une a hVISTA, el cual tiene el efecto de bloqueo de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, dado que administración de Ab1 durante la progresión de la enfermedad particular disminuyó en gran medida la patología y/o la mortalidad (ejemplo 2, Figs. 2 A a F) ya había sido previsto en dicho documento.

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas secuencias proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un anticuerpo antiVISTA humano que tiene características inmunosupresoras en ensayos MLR o ensayos ConA o modelos de enfermedades autoinmunes, inflamatorias o GVHD y que imitan o agonizan los efectos inmunosupresores de VISTA humano (Párrs. [442] y [443], ejemplo 9, tabla 2) ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener un anticuerpo de unión a VISTA alternativo al anticuerpo divulgado en el documento D2?

Sin embargo, un método para seleccionar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con alta afinidad ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con actividad inmunosupresora (ejemplos 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un método para seleccionar un anticuerpo que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) y que comprende una serie de sustituciones como lo enseña D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2019/0010943	21	Novedad
D2	WO2017181139	1 a 20 y 22 a 26	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones al título

El solicitante argumenta que *“En primer lugar, con relación al título de la solicitud, contrario a lo mencionado por el Señor Examinador, me permito manifestar que el mismo refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo anterior, disiento de los argumentos del Señor Examinador y de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto”*.

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante, el título no es claro y no describe completamente la invención, por esta razón se sugiere un cambio de título de acuerdo con el numeral 4.1 del presente oficio.

Argumentos frente a las objeciones por claridad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que el examinador objeta las reivindicaciones 1, 4 y 9 por claridad, argumenta que en el nuevo capítulo las reivindicaciones han sido modificadas para indicar que el pH ácido es 6,0 a 6,5 y añade que las características del anticuerpo en las reivindicaciones son esenciales y permiten solucionar el problema técnico planteado en la invención. Por otro lado, para las objeciones a las reivindicaciones 2 y 5 indica que dichas reivindicaciones han sido eliminadas.

Frente a las objeciones realizadas en la reivindicación 4 (ahora 3) manifiesta que la reivindicación fue modificada incluyendo las secuencias probadas que poseen las mutaciones K16R y T48A, lo cual encuentra sustento en la descripción. Así mismo, en la reivindicación 9 (ahora reivindicación 7) se eliminaron los literales k y l para dar claridad. En tanto que, la reivindicación 15 fue eliminada. Así como la reivindicación 28 indica que esta fue eliminada. Y la reivindicación 29 (ahora 25) menciona que la composición comprende un agente inmunoestimulante o un agente quimioterapéutico.

En cuanto a la objeción por el número excesivo de reivindicaciones que reclaman únicamente resultados a alcanzar y no hacen alusión a las características técnicas esenciales del anticuerpo. Argumenta que las nuevas reivindicaciones 7 y 8 dependen de las reivindicaciones 1 y 3 que mencionan características estructurales y técnicas

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

particulares de los anticuerpos. De tal forma que las dependientes 7 y 8 simplemente definen con más detalle ciertos atributos funcionales de los anticuerpos reivindicados. Puesto que la función de las reivindicaciones dependientes es evitar repetir innecesariamente todas las características de nuevo para cada reivindicación. Por tanto, las reivindicaciones no comprenden resultados a alcanzar sino características fundamentales que permiten a cualquier persona versada en la materia entender el alcance de las mismas.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad de las reivindicaciones aún continúa siendo pertinente para el capítulo del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 el 7 de octubre de 2023 de acuerdo con el numeral 4.2 del presente oficio. Esto, debido a que la reivindicación 3 aún menciona “*modificado por uno o ambos de K16R y sustituciones T84A*”, pero en el capítulo descriptivo se hace referencias a un par de secuencias que la comprenden como es el caso de la SEQ ID NO: 55, por tanto se estaría dando oportunidad a generar un gran número de alternativas de secuencias con dicha modificación que no han sido exploradas por el solicitante, por tanto, se sugiere reclamar únicamente las secuencias que tienen dicha mutación y que encuentran sustento en la descripción.

Argumentos frente a las objeciones por novedad

El solicitante argumenta que “*De hecho, las secuencias a las que apunta el examinador en D1 provienen de dos secuencias de cadena pesada de anticuerpo diferentes (SEQ ID NO: 185 para CDR1 de cadena pesada y SEQ ID NO: 67 para CDR2 y CDR3 de cadena pesada) lo cual no es correcto. El arte previo debería indicar un único anticuerpo con todas las secuencias reclamadas para poder afectar lanovedad del anticuerpo aquí reclamado. Consideramos que la lectura que hace su despacho en cuanto a la novedad del anticuerpo aquí reivindicado es errada.*

Así las cosas, esto no es suficiente para anticipar las secuencias enumeradas en la SEQ ID NO: 527 en la reivindicación 1. Es más, una persona versada en la técnica de la presente solicitud no mezclaría ni emparejaría porciones de dos secuencias de cadena pesada de anticuerpos diferentes, sino que consideraría que cada secuencia de cadena pesada es distinta. Además, el documento D1 no describe ningún anticuerpo aislado que se una a hVISTA en condiciones que tienen un pH de 6.0 a 6.5 y que comprenda en un único anticuerpo todas y cada una de las secuencias de la región determinante de complementariedad de la región VH CDR1, CDR2 y CDR3 del anticuerpo P1-061029_Y32E (SEQ ID NO: 527) en combinación.

Por lo tanto, tal y como se enseña en la descripción de esta solicitud, los inventores de la misma descubrieron aminoácidos específicos que contribuyeron a mejoras en la afinidad de pH ácido VISTA en los anticuerpos reivindicados (págs. 245-248 de la descripción). Por lo tanto, sin ninguna sugerencia proporcionada por D1, el experto en la materia tampoco habría llegado a los anticuerpos reivindicados, y cualquier afirmación contraria se basaría en la divulgación de la presente solicitud, resultado en un sesgo retrospectivo, que es completamente inadmisibile.

Además, de igual forma me permito señalar que las reivindicaciones de esta solicitud cubren materia que se divulga al menos en los documentos de prioridad US 62/696,597 y US 62/733,462 de la presente solicitud, presentados el 11 de julio y el 19 de septiembre de 2018 respectivamente. En contraste, D1 no se publicó sino hasta el 20 de septiembre de 2018, el cual tampoco divulga la misma materia de la reivindicación 1 y, por extensión, de cualquiera de sus reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, D1 de ninguna forma podría afectar el requerimiento de novedad cuando dicho documento no define las mismas características de los anticuerpos de esta solicitud tal y como se encuentran

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

reclamados en la presente solicitud. Por lo que el documento D1 no anticiparía de ninguna manera el alcance reivindicado de la presente invención (...)

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud, la consideración de las modificaciones hechas a las reivindicaciones y por lo tanto la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486".

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 el 7 de octubre de 2023 aún presenta objeciones realizadas por falta de novedad de la materia reclamada como se indica en el numeral 6.1 del presente oficio. Dado que la reivindicación 21 de la solicitud reclama "Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19" donde la partícula "y/o" indica que puede ser el ácido nucleico que codifica para la cadena pesada o el ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo, donde el documento D1 afecta la novedad de dicha reivindicación porque ya divulga el ácido nucleico que codifica la cadena ligera con un 100% de identidad al de la solicitud (alineamiento 2).

Argumentos respecto a las objeciones al nivel inventivo de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que "Inicialmente, me permito señalar que la reivindicación 4 (nueva reivindicación 3 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para especificar lo siguiente:

"Un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones que tienen pH de 6.0 a 6.5, en el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEC ID NO: 51, SEC ID NO: 55, SEC ID NO: 193, SEC ID NO: 269, SEC ID NO: 289 o SEC ID NO: 273 modificado por uno o ambos de K16R y sustituciones T84A y donde el anticuerpo comprende una VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden los residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEC ID NO: 68"

Considerando las anteriores modificaciones, me permito señalar que nada en D2 enseña o sugiere las secuencias enumeradas en la reivindicación 4 (numerada como reivindicación 3 debido a las modificaciones efectuadas). Además, no hay nada en D2 que contemple la producción de anticuerpos anti-hVISTA que se unan a VISTA humano en condiciones que tengan un pH de 6,0 a 6,5, como se indica en la reivindicación 4. Es más, los anticuerpos de la reivindicación 4 no son simplemente alternativas a los anticuerpos mencionados en D2. De hecho, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que los inventores de esta solicitud demostraron que la conformación de hVISTA a pH en el rango de 6,0 a 6,5 presente en un microambiente tumoral difiere de la que se encuentra en condiciones neutras o fisiológicas de pH de 7,0 a 7,4 (Descripción págs. 216-222), lo cual no fue divulgado ni enseñado por D2 y constituye un efecto técnico sorprendente no reconocido por el Examinador en su examen técnico.

En este punto me permito resaltar que los anticuerpos actualmente reivindicados, como se indica en la reivindicación 4, se unen fuertemente a hVISTA en condiciones de pH de 6,0 a 6,5, lo que otorga a los anticuerpos reivindicados la clara ventaja de unirse en microambientes ácidos, como lechos tumorales o sitios de inflamación.

De igual forma se ha demostrado que los anticuerpos enumerados en la reivindicación 4, por ejemplo, se unen a VISTA humano con una afinidad entre 200 y 10.000 veces mayor a pH ácido que a pH fisiológico (Descripción, págs. 260-266), en donde particularmente, la Tabla 22 muestra que los anticuerpos reivindicados se unen a VISTA humano con una

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

mayor afinidad en pH 6,0 que en pH 7,4. En este sentido, dado que los inventores encontraron que VISTA es un inmunorreceptor ácido selectivo de pH (ver Ejemplos 2-6), se espera que los anticuerpos que se unen fuertemente a las proteínas hVISTA en rangos de pH ácidos sean más efectivos para inhibir la actividad de VISTA en tumores que los anticuerpos que no muestran este patrón de unión en particular. En consecuencia, un experto en la materia que simplemente busque anticuerpos alternativos a los de D2 no obtendría ninguno de los anticuerpos reivindicados en la reivindicación 4. Por lo tanto, es evidente que esta reivindicación es inventiva sobre las enseñanzas de D2.

Así las cosas, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que la deducción del problema técnico a solucionar no es: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D2 con el fin de obtener otro alternativo?, sino ¿Cómo mejorar las enseñanzas de D2 para obtener un anticuerpo que se una fuertemente a hVISTA en condiciones de pH de 6,0 a 6,5, lo que permite que estos anticuerpos comprendan la ventaja de unirse en microambientes ácidos, como lechos tumorales o sitios de inflamación ? (...)

Teniendo en cuenta lo anterior, nada en las enseñanzas de D2 podrían derivar en la materia tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado a este memorial de respuesta.

Por lo tanto, D2 no puede ser considerado como el estado del arte más cercano a la invención aquí reivindicada. Así, la reivindicación 4 es completamente inventiva sobre D2.

(...)

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

Se aclara que el capítulo del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 el 7 de octubre de 2023 presenta objeciones por nivel inventivo como se enseña en el numeral 6.1 del presente oficio. En este caso, D2 es el documento de la técnica más cercano a la materia reclamada en la solicitud, ya que divulga un anticuerpo que se une a hVISTA (Todo el documento). Siendo la única diferencia las CDRs del anticuerpo de la solicitud, pero estas no proporcionan un anticuerpo con algún efecto diferente al anticuerpo de D2 puesto que D2 ya divulgaba un anticuerpo antiVISTA humano que tiene características inmunosupresoras en ensayos MLR o ensayos ConA o modelos de enfermedades autoinmunes, inflamatorias o GVHD y que imitan o agonizan los efectos inmunosupresores de VISTA humano y donde se podrían obtener otros anticuerpos anti-VISTA humano mediante métodos análogos, incluidos aquellos que tienen la misma o diferente especificidad epitópica de VISTA (Párrs. [442] y [443], ejemplo 9, tabla 2)

Adicionalmente, no se evidencia en el capítulo descriptivo que todas las secuencias reclamadas tengan algún efecto, básicamente se evidencia que evalúan tres anticuerpos que son P1-061029, P1-068761 y P1-068767 y los clones de los mismos, pero de acuerdo con la tabla de secuencias la SEQ ID NO: 491 es el anticuerpo P1-72000 (P1-061029_F100fE_V102D), el anticuerpo de la SEQ ID NO: 503 es P1-72000 (P1-061029_F100fE), el anticuerpo de la SEQ ID NO: 515 es P1-72004 (P1-061029_V102D), la SEQ ID NO: 527 es del anticuerpo P1-72006 (P1-061029_Y32E) y el anticuerpo de la SEQ ID NO: 539 es P1-72008 (P1-061029_Y32E_F100fE); pero no es claro porque en la

Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

misma tabla existen otros anticuerpos con la misma denominación pero con diferentes secuencias, es el caso de las SEQ ID NO; 540 y 541 las cuales tienen la misma denominación del anticuerpo de la SEQ ID NO: 539. De esta forma, no es posible atribuir ningún efecto a anticuerpos que no son probados.

Así, contrario a lo afirmado por el solicitante en los argumentos, las enseñanzas de D2 si motivarían a una persona normalmente versada en la materia a obtener anticuerpos alternativos anti-VISTA humano, dado que D2 además de divulgar anticuerpo anti VISTA humano también divulga un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con actividad inmunosupresora (ejemplos 1 y 2).

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° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012415		1°		2°		3°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 26
Palabras clave utilizadas	hVISTA antibody, acid pH, pH 6.5, cancer, K _D , K _{off} , composition, treatment, residues 26 to 35, residues 50 a 66, residues 99 a 112 VH, K16R, T84A, S228P, SEQ ID NO: 491, 503, 515, 527, 539, 68, 51, 55, 193, 269, 289, 273, 67, 51, 52, 55, 56.
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	21	Reivs. 1, 15, 16 y 29 a 35, ejemplo 4, Fig. 4E, Pág. 326	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
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



Oficio N° 20023 de 11 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

	US2016159927AA	09/06/2016	-	-	A
	WO18027042A1	08/02/2018	-	-	A
	WO2017181139	19/10/2017	1 a 20 y 22 a 26	Abstract, ejemplos 1 y 2, figs 2A a 2F, Párr. [0029]. Reivs. 1 a 31	Y
	US2013247234AA	19/09/2013	-	-	A
	GB201707484A0	21/06/2017	-	-	A
	US2017174778AA	22/06/2017	-	-	A
	US2017233479AA	17/08/2017	-	-	A
	WO16207717A8	13/04/2017	-	-	A
GOOGLE	Wang, L., <i>et al.</i>	14/03/2011	-	-	A
	Prasad, D. V., <i>et al.</i>	15/08/2004	-	-	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)			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.		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			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.		
O			Wang, L., <i>et al.</i> (2011). VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. <i>The Journal of experimental medicine</i> , 208(3), 577–592.		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx.			Prasad, D. V., <i>et al.</i> (2004). Murine B7-H3 is a negative regulator of T cells. <i>Journal of immunology</i> (Baltimore, Md. : 1950), 173(4), 2500–2506.		
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (18/11/2023)					

