

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral
26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de julio de 2016, con el N° NC2016/0000106, por REGENERON PHARMACEUTICALS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS HUMANOS PARA PD-1”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2015/012589 del 23 de enero de 2015.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 781 el 13 de enero de 2017 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A., la cual una vez fue estudiada por el Despacho, no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 17533, notificado el 18 de diciembre de 2017, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2016/0000106 el 15 de marzo de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nuevas reivindicaciones 1 a 14 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Análisis de la oposición:

Argumentaciones de Laboratorios Legrand S.A.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

La sociedad opositora señala que la solicitud en estudio carece de concisión, ya que presenta un elevado número de reivindicaciones que no definen las características técnicas del anticuerpo. Adicionalmente, menciona que la reivindicación 1 es altamente inespecífica, comprende una amplitud que excede lo desarrollado y no cumple con el criterio de unidad de invención, puesto que hace referencia a la Tabla 1 de la descripción y se refiere a 27 anticuerpos diferentes.

Así mismo, argumenta que la solicitud no cumple con el criterio de claridad porque no se definen las secuencias de cada segmento de la proteína de unión y que no sustenta todas las modalidades enseñadas por las reivindicaciones en la descripción, debido a que en la misma no se mencionan todos los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno reclamados y se incluyen agentes adicionales mediante propiedades funcionales. Menciona que las definiciones incluidas en las reivindicaciones corresponden a resultados a alcanzar tales como IC50, KD y t1/2, por lo cual caen dentro del campo de la especulación y no pueden considerarse claras y concisas mediante una definición técnica.

Por otra parte, indica que las secuencias reclamadas en cada reivindicación principal incumplen el criterio de unidad de invención, puesto que la solicitud comprende diferentes categorías no relacionadas entre sí e incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un anticuerpo definido de forma amplia, proteínas de unión que incluyen dominios adicionales con estructuras y funciones diferentes a las aportadas en la descripción de la solicitud.

Cita como ejemplo la reivindicación 25, la cual menciona que el anticuerpo comprende una segunda especificidad a un antígeno seleccionado de LAG3, TIM3, B7-1, CTLA-4, BTLA, CD28, 2B4, LY108, TIGIT, ICOS Y CD160, por lo que, de acuerdo con la opositora, el anticuerpo anti-CTL-4 corresponde al anticuerpo comercial Abatacept y el antagonista del antígeno VEGF de la reivindicación 46 incluye el anticuerpo Bevacizumab teniendo en cuenta esa definición. Insiste en que la solicitud de estas moléculas complejas y ya existentes no cumple con el criterio de unidad de invención, puesto que las mismas no se relacionan entre sí de forma estrecha, no presentan soporte y afecta los intereses comerciales de los fabricantes de dichos anticuerpos.

De otro lado, señala que las reivindicaciones 26-27, 34, 36-48 corresponden a métodos de tratamiento que implican la administración de la composición o el

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

anticuerpo reivindicado para el tratamiento de una enfermedad, por lo que la solicitud no cumple con el literal d del artículo 20 de la Decisión 486.

La opositora asevera que la materia reclamada en la solicitud ya había sido incluida en el estado de la técnica, citando como prueba los documentos WO2006/121168 y WO2011/110621. Señala que la publicación internacional WO2006/121168 (Korman *et al.*) objeta la novedad de la solicitud porque describe anticuerpos monoclonales aislados que se unen específicamente a PD-1 humano con alta afinidad. En modalidades particulares, se incluyen las moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos, los vectores de expresión, las células hospederas y los métodos para expresar los anticuerpos. Igualmente, se incluyen inmunoconjugados y moléculas biespecíficas, en donde se emplea la combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. Resalta que la solicitud presenta múltiples conceptos inventivos y que el concepto común inventivo y la característica esencial de la solicitud a analizar es la unión a PD-1.

Dicho concepto, continúa, es anticipado por Korman *et al.*, puesto que los anticuerpos del citado documento son alternativas evidentes de los anticuerpos presentados en la tabla 1 de la solicitud y además incluye características funcionales como Kd y tiempo de vida media, tal como lo realiza el solicitante. Por tanto, concluye, el concepto de proporcionar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a PD-1 con un anticuerpo de referencia que comprende regiones CDR que figuran en la tabla 1 ya era conocido a partir del documento de Korman *et al.*

Aunado a lo anterior, la opositora argumenta que si bien dicho documento permite desvirtuar la novedad de la solicitud en trámite por sí solo, la publicación internacional WO 2011/110621 (Tyson *et al.*) también objeta la novedad de la misma, puesto que describe anticuerpos anti-PD1 humanizados que se unen a PD-1 y comprenden cadenas ligeras y pesadas, en donde las secuencias compiten por la unión a PD-1 con los anticuerpos de referencia de la tabla 1, tal como se reclama en la reivindicación 1 de la solicitud. Señala que de la lectura del documento de Tyson *et al.* se pueden obtener proteínas de unión con la misma estructura y por lo tanto misma función que las reclamadas en la solicitud, donde la proteína de unión tiene un Kd menor de 50nM o de 8,5 nM.

Señala que las características técnicas esenciales de la solicitud en trámite corresponden a las mismas de los documentos del estado de la técnica citados, razón por la cual no puede atribuirse novedad a los anticuerpos reclamados. Finalmente,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

menciona además que los anticuerpos de la solicitud carecen de nivel inventivo, puesto que ni la actividad ni la estructura de los mismos exhibe alguna propiedad técnica sorprendente o inesperada. En consecuencia, con los argumentos presentados, un técnico medio en la materia habría fácilmente seleccionado cualquier anticuerpo anti-PD-1 que compita con alguno de los enseñados en la tabla 1, basado en las sugerencias del estado de la técnica y en los conocimientos propios para llegar así al objeto reclamado.

Respuesta del señor Solicitante

El solicitante no presenta respuesta al escrito de oposición.

Respuesta del Examinador Técnico

Respecto a la presentación de un nuevo capítulo reivindicatorio, este Despacho considera que el mismo supera las objeciones de falta de unidad de invención, claridad, concisión y sustento, puesto que reclama un anticuerpo definido por sus características técnicas esenciales, esto es, su estructura aminoácido completa, al indicar las SEQ ID NO que lo conforman en su cadena ligera y pesada, sus regiones variables y sus CDRs.

En relación a los argumentos por incumplimiento del literal d) art. 20 de la Decisión 486, este Despacho se permite aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio no reclama métodos de tratamiento, razón por la cual la objeción ha sido superada.

Frente al documento WO2006/121168, el mismo se refiere a anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-1 con alta afinidad. Esta Oficina desea manifestar que en vista de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, el documento no anticipa las características técnicas esenciales de la materia reclamada, puesto que no divulga un anticuerpo de unión a PD-1 que comprenda una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 162 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 170. Así mismo, el anticuerpo reclamado presenta una afinidad a PD-1 mayor en comparación con los anticuerpos del documento del estado de la técnica, tal como se evidencia en el capítulo descriptivo de la solicitud (Tablas 6 y 7 radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016, donde H2aM7798N corresponde al anticuerpo reclamado).



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Respecto al documento WO2011/110621, referido a un anticuerpo humanizado que se une a PD-1, esta Oficina encuentra que no anticipa las características estructurales del anticuerpo reclamado, razón por la cual no resulta relevante para afectar la patentabilidad de la presente solicitud. De igual manera, el anticuerpo reclamado en la solicitud se une a varias formas de PD-1 con mayor afinidad que los anticuerpos divulgados en el documento WO2011/110621.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, este Despacho concluye que los documentos citados por la Opositora no anticipan de ninguna manera las características técnicas de los anticuerpos reclamados, por lo cual la Oposición presentada se considera como infundada.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el N° NC2016/0000106 del 15 de marzo de 2018, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS HUMANOS PARA PD-1”

Clasificación IPC: C07K 16/28.

Reivindicación(es): 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el No NC2016/0000106 del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

15 de marzo de 2018, de acuerdo al Anexo 1.

Titular(es): REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

Domicilio(s): 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Inventor(es): NICHOLAS J. PAPADOPOULOS, ANDREW J. MURPHY, GAVIN THURSTON, ELLA IOFFE, ELENA BUROVA

Prioridad(es) N° 19/06/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/014,181
23/01/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/930,576

Solicitud internacional N°: PCT/US2015/012589 **Fecha:** 23 de enero de 2015

Vigente desde: 23 de enero de 2015 **Hasta:** 23 de enero de 2035

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS INC. y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 22 de junio de 2018


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de la cadenas pesadas (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 162, y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tienen una secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 170.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo tiene una o más de las siguientes propiedades:

- (a) bloquea la unión de la proteína humana PD-1 a PD-L1 con una IC50 de menos de 3 nM, medida en un ensayo de ELISA sándwich de competencia a 25°C;
- (b) une PD-1 humano monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (KD) de menos de aproximadamente 50 nM tal como se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37°C;
- (c) une a PD-1 humano monomérico con una KD de menos de aproximadamente 12 nM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C;
- (d) une PD-1 de cynomolgus monomérico con una KD de menos de aproximadamente 8,5 nM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C;
- (e) une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 6,3 minutos, medida en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C; y
- (f) une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 0,9 minutos, medida en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37°C.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1 o de la Reivindicación 2, en donde:

- (a) HCDR1 tiene una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 164;

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

- (b) HCDR2 tiene una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 166;
- (c) HCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 168;
- (d) LCDR1 tiene una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 172;
- (e) LCDR2 tiene una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 174; y
- (f) LCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 176.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquier de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos SEC. ID. NO: 330.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquier de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de SEC. ID. NO: 331.

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquier de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos de cadena pesada/cadena ligera de las SEC. ID. NO: 330/331.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno es una molécula de unión a antígeno-multi-específica.

8. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una HCVR de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una LCVR de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 43783

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

11. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 9 o 10.
12. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 11.
13. Un método para producir un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 12 bajo condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento, y recuperar el anticuerpo o el fragmento producido.
14. El método de acuerdo con la Reivindicación 13, que comprende además formular el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo como una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable.

