

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

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

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 3 de junio de 2016, con el N° 16-146776-00000-0000, por GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2014/073738 del 4 de noviembre de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 783 el 9 de febrero 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° 1729, notificado el 16 de febrero de 2018, 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° 16146776 el 4 de julio de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nuevas reivindicaciones 1 a 3 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 presentada:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

Argumentaciones de Laboratorios Legrand S.A.

La sociedad opositora argumenta que la solicitud en estudio carece de claridad y concisión porque las reivindicaciones no definen específicamente las características técnicas de las inmunoglobulinas heterodiméricas y pueden incluir una cantidad no determinada de compuestos, puesto que, a pesar de incluir las secuencias CDRs, la secuencia completa se define mediante sustituciones de aminoácidos en posiciones determinadas subjetivamente y mediante una numeración IMGT que no es clara. De igual manera, se refiere a resultados a alcanzar al mencionar que el polipéptido “se une a la Proteína A” o “no se une a la Proteína A” sin indicar la naturaleza de las sustituciones. Adicionalmente, señala que la solicitud falla en sustentar todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones, debido a que se incluyen regiones VH3 con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 57E, 65S, 81E, 82aS y propiedades funcionales como “el polipéptido es una FAB”, “scFv”, “un vector”, entre otras, que no encuentran soporte en la descripción.

Indica además que la reivindicación 11 reclama inmunoglobulinas heterodiméricas que no se relacionan ni estructural ni funcionalmente con las proteínas de unión de las reivindicaciones precedentes, por lo que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención. Así mismo, la opositora menciona que la solicitud no sólo comprende diferentes categorías desligadas entre sí, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones, puesto que se reclaman proteínas de unión a parejas tipo CD3 y HER2, CD3 y OX40, CD3 y EGFR, CD3 y CD20 y métodos que permiten realizar cualquier tipo de inmunoglobulinas con funciones y estructuras diferentes.

Argumenta que términos tales como “modificados” y “sustituidos” no son características estructurales que puedan tenerse en cuenta para distinguir lo reivindicado de lo contenido en el estado de la técnica y que, al no proporcionar una secuencia de un anticuerpo de partida contra la cual se contrasten las posiciones de los residuos de aminoácidos, no es posible determinar si el anticuerpo es modificado o nativo, por lo que la solicitud también incumple el art 15 literal b) de la Decisión 486.

Por otro lado, la sociedad opositora afirma que la solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos EP2522724 y WO2010075548. Señala que la publicación EP2522724 objeta el nivel inventivo de la solicitud porque describe métodos para producir o purificar anticuerpos multiespecíficos basados en la alteración de la capacidad



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

de unión a la proteína A mediante alteraciones en residuos de aminoácidos de la región constante y/o variable de cadena pesada. De acuerdo con la opositora, la diferencia con la solicitud es que una de las especificidades del anticuerpo está dirigida a CD3, por lo que el problema técnico es proporcionar un anticuerpo biespecífico dirigido a CD3 que comprenda CDRs alternativas. En ese sentido, asevera que el experto en la materia reconocería que los anticuerpos OKT3 y SP34 son conocidos, así como las secuencias de las CDRs de los anticuerpos de unión a los demás antígenos referidos en la solicitud, por lo que emplearía cualquiera de los CDR mencionados en anticuerpos como los descritos en el documento del estado de la técnica, derivando de forma obvia el objeto de la solicitud.

Frente al documento WO2010075548, señala que también objeta el nivel inventivo de la solicitud puesto que describe inmunoglobulinas variantes con una o más modificaciones de aminoácidos en la región VH que han alterado la unión a la proteína A. El documento describe un anticuerpo anti-Her2 que comprende una o más sustituciones en los residuos 17, 19, 57, 66, 81 y 82e, tal como se presenta en la solicitud en estudio. Concluye que las características técnicas de la solicitud son derivables a partir de dicho documento y que al no demostrarse una propiedad técnica sorprendente o inesperada no es posible demostrar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Respuesta del Solicitante

En respuesta a las objeciones de amplitud, soporte y claridad de las reivindicaciones, afirma el solicitante que tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo sin importar la amplitud de este, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad. Argumenta que limitar el alcance de la materia reclamada explícitamente a lo ejemplificado en el capítulo descriptivo reduciría de manera injusta el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Respecto a las objeciones de unidad de invención, resalta que el hecho que las inmunoglobulinas heterodiméricas reclamadas comprendan un primer polipéptido que se une a una proteína A y un segundo polipéptido que no se une a una proteína A corresponde a una característica técnica esencial de la invención y que si bien comprende diferentes modalidades, estas comparten un único concepto inventivo.

Frente a la objeción de falta de nivel inventivo elevada por la sociedad opositora, el solicitante argumenta que la materia reclamada de ninguna manera puede ser derivada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

a la luz de las enseñanzas de los documentos citados, puesto que el primer documento se refiere de manera general a métodos para purificar anticuerpos biespecíficos con retención de plasma más larga que la IgG1 humana con base en la alteración de la actividad de unión a la proteína A, y el segundo documento describe inmunoglobulinas variantes con una o más modificaciones en la región VH que han alterado la unión a la proteína A de *Staphylococcus aureus*. Es ese sentido, señala que ninguno de los documentos divulga o sugiere la inmunoglobulina heterodimérica con secuencias de aminoácidos explícitas de un primer polipéptido, las secuencias de aminoácidos de la cadena ligera, un segundo polipéptido, ni el antígeno al cual se unen.

Así mismo, aduce que ninguno de los documentos enseña o sugiere resultados experimentales tales como los estudios de eficacia *in vivo* del Ejemplo 3 de la solicitud y que además se demuestra que el tratamiento con el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 induce una completa supresión del crecimiento del tumor en la mayoría de animales, efecto que no es comparable con las enseñanzas de la técnica anterior.

Concluye que la persona normalmente versada en la materia no estaría motivada a emplear los documentos citados por la opositora, puesto que no existe sugerencia alguna de la materia reclamada ni mucho menos de los efectos obtenidos.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a la presentación de un capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° 16146776 del 4 de julio de 2018), este Despacho se permite aclarar que se dan por superadas las objeciones de claridad, sustento y unidad de invención planteadas por la sociedad opositora, puesto que las inmunoglobulinas heterodiméricas se encuentran definidas a partir de sus características técnicas esenciales, esto es, su estructura aminoácida completa, indicada mediante sus respectivos SEQ ID NO. Adicionalmente, la solicitud cumple con el requisito de unidad de invención porque a pesar que se reclaman inmunoglobulinas que se unen a CD3 y a antígenos como HER2, CD38, OX40, EGFR o CD20, las mismas comparten una configuración común que corresponde a heterodímeros de cadena pesada obtenidos mediante la tecnología BEAT, que además comprenden una sustitución en su región VH que reduce la afinidad a la proteína A, donde dicha sustitución es G65S o N82aS; características que no son anticipadas por el estado de la técnica y que por lo tanto, confieren unidad de invención.

Respecto a la objeción por incumplimiento del art. 15 literal b) de la Decisión 486, no le asiste razón a la opositora, toda vez que es claro que la inmunoglobulina reclamada no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

es nativa al ser producida de forma sintética, comprender dos dominios de unión a dos antígenos diferentes y sustituciones en la región VH de una de las dos cadenas pesadas, conformación que no ocurre en la naturaleza.

En relación a los documentos citados por la opositora, el documento EP2522724 divulga métodos para producir o purificar anticuerpos multiespecíficos basados en la alteración de la capacidad de unión a la proteína A mediante la modificación de al menos un aminoácido en las posiciones 250 a 255, 308 a 317, y 430 a 436 del dominio Fc o la región constante pesada del anticuerpo. Dicho documento no divulga ni sugiere la introducción de mutaciones en las posiciones 65 ni 82a de la región VH, tampoco sugiere el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que se unan a CD3 y a HER2, CD38, OX40, EGFR o CD20 y mucho menos sugiere las secuencias específicas reclamadas en la solicitud. Teniendo en cuenta lo anterior, la mencionada anterioridad no resulta relevante para afectar la patentabilidad de la materia tal como se reclama.

Por su parte, el documento WO2010075548 describe el desarrollo de anticuerpos anti HER2 con sustituciones en alguno de los residuos 17, 19, 57, 66, 70, 79, 81, 82a, 82b de la región VH que presentan alteración en la unión a la proteína A, pero no divulga anticuerpos biespecíficos que se unan a CD3 ni estructuras similares a las reclamadas en la solicitud, por lo que dicha anterioridad tampoco afecta la patentabilidad de la materia reclamada.

Finalmente este Despacho aclara que contrario a lo expuesto por la opositora, la solicitud sí demuestra una propiedad técnica inesperada, puesto que se evidencia que la introducción de las sustituciones G65S o N82aS en la región VH no sólo permite obtener un mayor porcentaje del heterodímero de interés después de un solo paso de cromatografía de proteína A (Pág. 78, Fig. 14), sino que además dichas sustituciones permiten conservar la capacidad de unión a los antígenos y la actividad de los anticuerpos. A modo de ejemplo, se demuestra que los anticuerpos BEAT HER2/CD3-1 y BEAT HER2/CD3-2 direccionaron de forma potente las células T contra varias líneas celulares de cáncer de mama (Pág. 80, Fig. 17A-C) y que el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 indujo una supresión completa del crecimiento del tumor en un modelo murino (Pág. 82, Fig. 18A-C).

Analizadas las razones anteriormente expuestas, este Despacho concluye que los documentos citados por la opositora no anticipan de ninguna manera las características técnicas de la materia tal como se reclama, por lo cual la oposición presentada se considera como infundada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

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 3 incluidas en el radicado bajo el N° 16146776 del 4 de julio de 2018, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: **“PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T CONTRA CD3, HER2, CD38, OX40, EGFR O CD20”**.

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:

“PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T CONTRA CD3, HER2, CD38, OX40, EGFR O CD20”

Clasificación IPC: B01D 15/38, C07K 16/46.

Reivindicación(es): 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el No 16146776 del 4 de julio de 2018, de acuerdo al Anexo 1.

Titular(es): GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

Domicilio(s): CHEMIN DE LA COMBETA 5 CH-2300 LA CHAUX-DE-FONDS SUIZA.

Inventor(es): STANISLAS BLEIN, SAMUEL HOU, DARKO SKEGRO, ROMAIN OLLIER.

Prioridad(es) N°: 04/11/2013, EP, 13191386.5.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2014/073738 **Fecha:** 4 de noviembre de 2014.

Vigente desde: 4 de noviembre de 2014 **Hasta:** 4 de noviembre de 2034.

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 GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. 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 18 de septiembre de 2018


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en donde la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma se une a:

i) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y se une a CD3 épsilon, y donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y se une a HER2;

ii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y se une a HER2, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;

iii) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y se une a CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y se une a HER2;

iv) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y se une a CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y se une a HER2;

v) el complejo de proteína CD3 y HER2, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89 y se une a CD3 épsilon, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y se une a HER2;

vi) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 y se ensambla con una



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;

vii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y se une a CD3 épsilon;

viii) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y se une a CD3 épsilon;

ix) el complejo de proteína CD3 y CD38, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 y se une a CD38, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 y se une a CD3 épsilon;

x) el complejo de proteína CD3 y OX40 en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 y se une a OX40, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;

xi) el complejo de proteína CD3 y EGFR en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 y se une a EGFR, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y se une a CD3 épsilon; o

xii) el complejo de proteína CD3 y CD20, en donde el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 y se une a CD20, y en donde el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y se une a CD3 épsilon.



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

Resolución N° 69362

Ref. Expediente N° 16146776

2. Un método *in vitro* para la producción de una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de la Reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas:

ia) preparar un vector de ADN que codifica una cadena pesada del primer polipéptido y un vector de ADN que codifica una cadena pesada del segundo polipéptido, en donde uno o los dos vectores de ADN o un tercer vector de ADN opcionalmente codifican una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primero o el segundo polipéptido; o

ib) preparar un vector de ADN que codifica las cadenas pesadas del primero y el segundo polipéptido, en donde el vector de ADN opcionalmente codifica una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primero o el segundo polipéptido; y

en donde los mencionados vectores de ADN son apropiados para expresión transitoria o estable en una célula huésped de mamífero;

ii) transfectar o co-transfectar el o los vectores de ADN de (ia) o (ib) en una línea de células huésped de mamífero;

iii) cultivar la línea celular transfectada o el clon establemente seleccionado de la misma y cosechar el sobrenadante del cultivo celular;

iv) poner en contacto el sobrenadante del cultivo celular con una resina cromatográfica de afinidad con la Proteína A; y

v) eluir y recoger la inmunoglobulina heterodimérica de interés.

3. Un método de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado de la etapa (v) tiene una pureza de por lo menos 95% determinada por electroforesis capilar.