

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44676

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

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 27 de febrero de 2017, con el N° NC2017/0001921, por GENENTECH, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ANTI-CLL-1 E INMUNOCONJUGADOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2015/049794 del 11 de septiembre de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 799 el 19 de julio de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6258, notificado el 23 de mayo 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° NC2017/0001921 el 1 de octubre de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 57 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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: En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 57 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: 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:

Resolución N° **44676**

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

“ANTICUERPOS ANTI-CLL-1 E INMUNOCONJUGADOS”

Clasificación IPC: C07K 16/28, C07K 16/30, A61K 47/48, A61P 35/02.

Reivindicaciones: 1 a 57 incluidas en el radicado bajo el No NC2017/0001921 del 1 de octubre de 2018, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: GENENTECH, INC.

Domicilio: 1 DNA WAY, SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080-4990, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Bing ZHENG, Andrew POLSON, Wei-Ching LIANG, Cecilia CHIU y Yan WU.

Prioridad N° 12/09/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/049,876.

Solicitud internacional N°: PCT/US2015/049794 **Fecha:** 11 de septiembre de 2015.

Vigente desde: 11 de septiembre de 2015 **Hasta:** 11 de septiembre de 2035.

ARTÍCULO SEGUNDO: 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 TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a GENENTECH, INC., advirtiéndolo 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., el 10 de septiembre de 2019

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo aislado anti-CLL1 que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.
2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 32.
3. Un anticuerpo aislado anti-CLL1 que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9, 43, 44, 45 o 47; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7.
4. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde en anticuerpo comprende:
 - a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:33 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
 - b) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:34 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
 - c) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:46 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
 - d) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:48 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
5. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.
6. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:38 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:37.



Resolución N° 44676

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

7. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:40 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:39.
8. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
9. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:36 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:35.
10. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26.
11. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:42 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:41.
12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo tiene una o más de las siguientes características:
 - a) se une a CLL-1 humano recombinante;
 - b) se une a CLL-1 de mono cynomolgus recombinante;
 - c) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de los mononucleocitos de sangre periférica (PBMCs);
 - d) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de los PBMCs de mono cynomolgus;
 - e) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células de cáncer;
 - f) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células de cáncer LMA;
 - g) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células HL-60;
 - h) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células EOL-1;
 - i) se une a CLL-1 que comprende una mutación K244Q;
 - j) se une a un epítipo y/o se une a un epítipo superpuesto que comprende los aminoácidos de SEQ ID NO: 49;
 - k) no se une a un epítipo que comprende la SEQ ID NO:50 y/o la SEQ ID NO: 51;
 - l) compite por la unión a CLL-1 humana con el anticuerpo R&D clon 687317;
 - m) se une a CLL-1 endógeno humano con una Kd menor a 15 nM, menor a 10 nM, menor a 7 nM, menor a 5 nM o menor a 3 nM;
 - n) se une a CLL-1 humana recombinante con una Kd menor a 10 nM, menor a 7 nM, menor a 5 nM o menor a 3 nM; y/o



Resolución N° **44676**

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

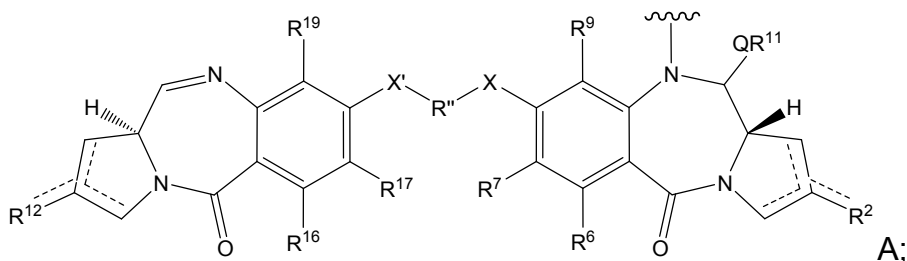
- o) se une a CLL-1 de mono cynomolgus recombinante con una Kd menor a 10 nM, menor a 7 nM, menor a 5 nM, o menor a 3 nM, menor a 2 nM o menor a 1 nM.
13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo comprende uno o varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente.
 14. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13, donde el único o los varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente están ubicados en la cadena ligera.
 15. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13, donde el único o los varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente en la cadena ligera comprenden K149C de acuerdo con la numeración Kabat.
 16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
 17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6 u 8 – 16, donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.
 18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
 19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a CLL-1.
 20. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.
 21. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.
 22. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
 23. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 22.
 24. Un método de producción de un anticuerpo que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 23 por la cual se produce el anticuerpo, y aislar el anticuerpo.
 25. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un fármaco citotóxico.
 26. Un inmunoconjugado que tiene la fórmula Ab-(L-D)p, donde:
 - a) Ab es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21;
 - b) L es un ligando que enlaza el anticuerpo a D;
 - c) D es un fármaco citotóxico; y
 - d) p está comprendido entre 1 y 8.



Resolución N° 44676

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

27. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, donde el fármaco citotóxico se selecciona entre un derivado de maitansinoide, caliqueamicina, pirrolobenzodiazepina y nemorrubicina.
28. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde D es una pirrolobenzodiazepina de Fórmula A:



donde las líneas punteadas indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2 o C2 y C3;

R² se selecciona entre H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R y COR, y se selecciona además opcionalmente entre halo o dihalo, donde R^D se selecciona independientemente entre R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, y halo;

R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

R⁷ se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

Q se selecciona entre O, S y NH; y R¹¹ es H, o R o, cuando Q es O, y R¹¹ es SO₃M, donde M es un catión metálico;

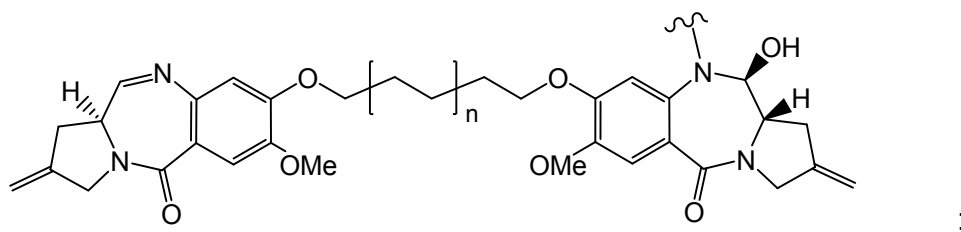
R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre grupos alquilo C₁₋₈, heterociclilo C₃₋₈ y arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituidos, y opcionalmente en relación con el grupo NRR', R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹², R¹⁶, R¹⁹ y R¹⁷ son como se definió para R², R⁶, R⁹ y R⁷ respectivamente;

R'' es un grupo alquilenos C₃₋₁₂ cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos que están opcionalmente sustituidos; y

X y X' se seleccionan independientemente entre O, S y NH.

29. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde D tiene la estructura:

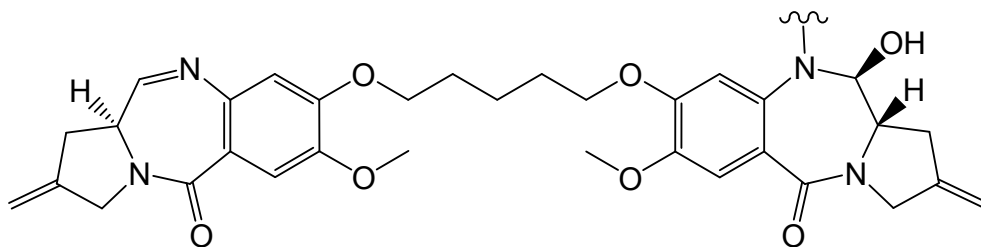


donde n es 0 o 1.

30. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 29, donde D tiene la estructura:

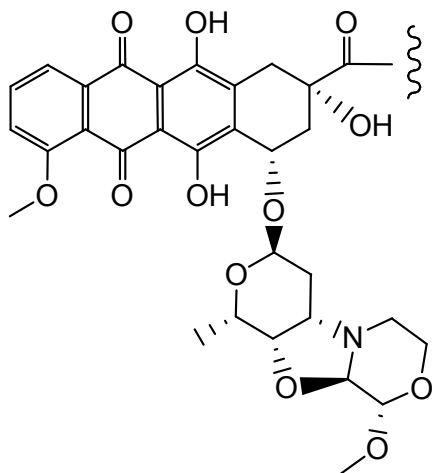
Resolución N° 44676

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

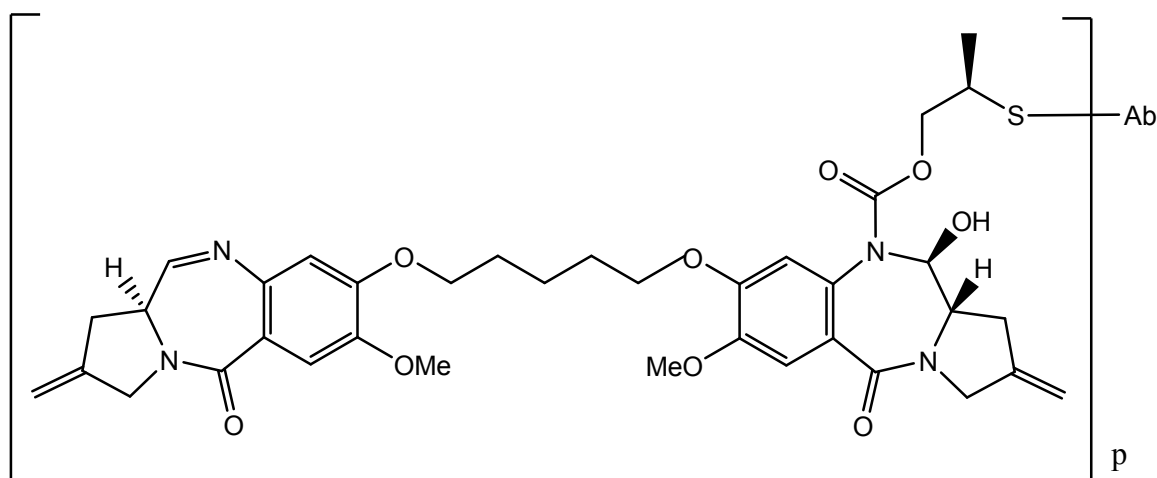


31. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde D es un derivado de nemorrubicina.

32. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 31, donde D tiene la estructura:



33. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde el immunoconjugado tiene la estructura:



34. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 33, donde p está comprendido entre 2 y 5.

35. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 33, donde p es 1.

36. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 33, donde p es 2.

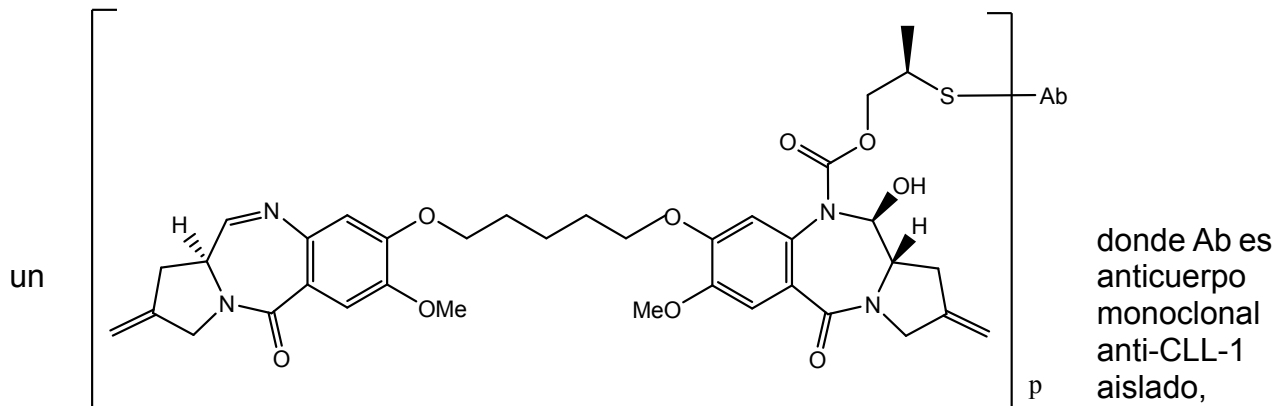
37. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 36, donde Ab comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente

Resolución N° 44676

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat y donde Ab es un anticuerpo IgG1.

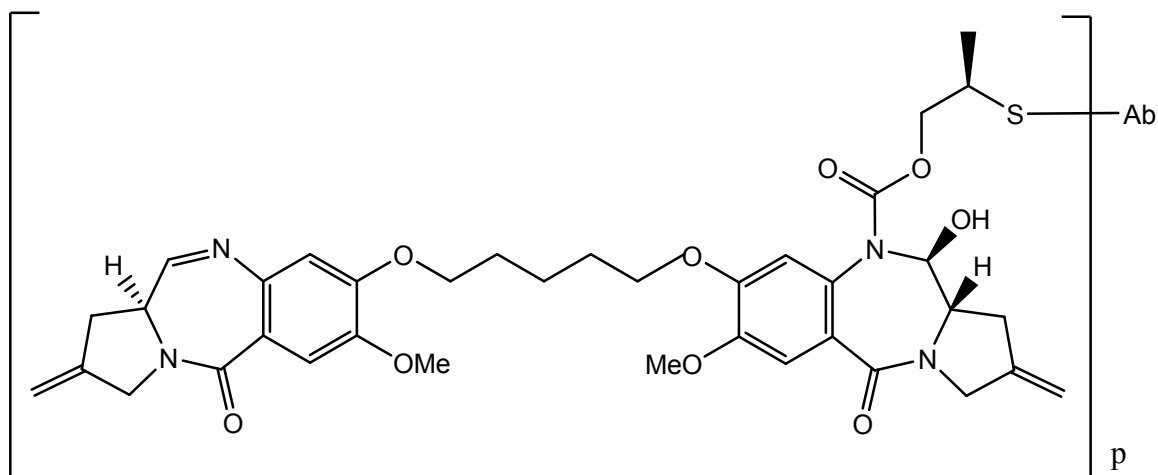
38. Un inmuoconjugado que comprende la estructura:



anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.;

donde el anticuerpo comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat; y donde p es 2.

39. Un inmuoconjugado que comprende una estructura:



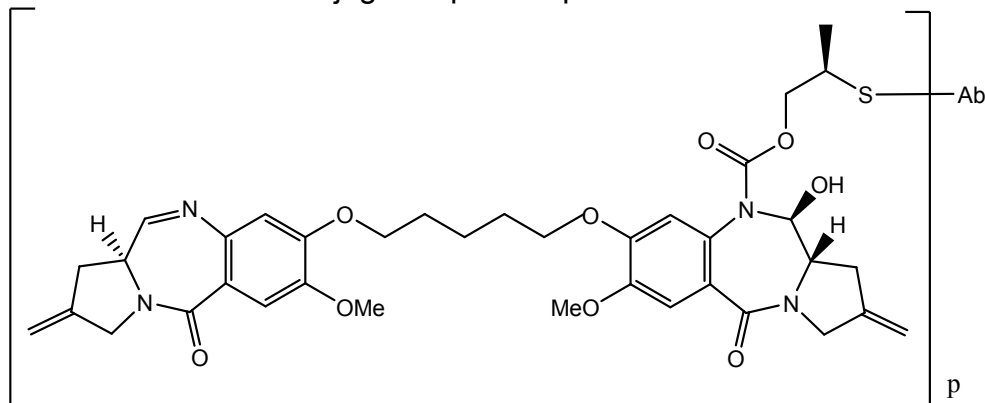
donde Ab es un anticuerpo monoclonal anti-CLL-1 aislado, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.;

Resolución N° 44676

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

donde el anticuerpo comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat; y
donde p es 1.

40. Un inmuoconjugado que comprende una estructura:



donde Ab es un anticuerpo anti-CLL-1 monoclonal aislado, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32;

donde el anticuerpo comprende un residuo de cisteína libre modificado localizado en la cadena ligera en K149c de acuerdo a la numeración Kabat; y
donde p es 2.

41. El inmuoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
42. El inmuoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.
43. El inmuoconjugado de acuerdo con la reivindicación 42, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.
44. Una formulación farmacéutica que comprende el inmuoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 43 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
45. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, que además comprende un agente terapéutico adicional.
46. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es seleccionado entre 5-azacitidina y decitabina.
47. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es 5-azacitidina.
48. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es decitabina.
49. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor BLC2.

Resolución N° **44676**

Ref. Expediente N° NC2017/0001921

50. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, que además comprende 5-azacitidina y un inhibidor BLC2.
51. Un método *in vitro* para inhibir la proliferación de una célula positiva a CLL-1, el método comprende exponer la célula al inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 43 en condiciones permisivas para la unión del inmunoconjugado a CLL-1 en la superficie de la célula, por lo cual se inhibe la proliferación de la célula.
52. El método de la reivindicación 51, donde la célula es una célula cancerosa LMA.
53. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 conjugado con un marcador.
54. El anticuerpo de la reivindicación 53, donde el marcador es un emisor de positrones.
55. El anticuerpo de la reivindicación 54, donde el emisor de positrones es ⁸⁹Zr.
56. Un método *in vitro* para detectar CLL-1 humano en una muestra biológica que comprende poner la muestra biológica en contacto con el anticuerpo anti-CLL-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en condiciones permisivas para la unión del anticuerpo anti-CLL-1 con una CLL-1 humana de origen natural, y detectar si en la muestra biológica se forma un complejo entre el anticuerpo anti-CLL-1 y un CLL-1 humano de origen natural.
57. El método de la reivindicación 56, donde la muestra biológica es una muestra de cáncer LMA.

