

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 77086

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

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 7 de diciembre de 2018, con el N° NC2018/0013298, por REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ANTI-GITR Y SUS USOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/036818 del 9 de junio de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 852 el 19 de febrero de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6806, notificado el 11 de junio de 2020, 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° NC2018/0013298 el 22 de octubre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 11 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: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 11 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0013298 el 22 de octubre de 2020, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este que bloquea la estimulación del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides mediada por el ligando (hGITRL) (H4H14536P2), que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2015031667, en la estructura aminoácida que caracteriza las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena pesada (VH); y las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena ligera (VL) responsables de la unión a GITR. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) el anticuerpo H4H14536P2 mostró un potente bloqueo de la estimulación del receptor mediada por hGITRL en ausencia de anclaje a los receptores Fc gamma (R Fc gamma)

Resolución N° 77086

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

según lo determinado por el ensayo reportero de NFκB (porcentaje de bloqueo del 90% con un IC₅₀ de 2 nM frente al 54% de bloqueo con un IC₅₀ de 0,1 nM para el anticuerpo de control Ab1) (Ejemplo 5, Tabla 5 – Capítulo descriptivo); (ii) el anticuerpo H4H14536P2 estimuló una mayor activación de células T en presencia de anclaje a los receptores Fc gamma (R Fc gamma) en comparación con los anticuerpos comparadores anti-GITR (activación media de 5,5 para H4H14536P2 en relación con el rango de activación de 0,7 a 2,0 veces para anticuerpos de control anti-GITR) (Ejemplo 6, Tabla 8 - Capítulo descriptivo) y una CE₅₀ más baja (3,2 nM para H4H14536P2 en comparación con 34,1 nM para el anticuerpo Ab control anti-GITR más potente (Control I-mIgG1) (Ejemplo 6, Tabla 9 - Capítulo descriptivo); (iii) el anticuerpo H4H14536P2 mostró una potente actividad proliferativa de células T a 22 nM en ausencia de anclaje a los receptores Fc gamma (R Fc gamma) con una activación media de 11,0 y una CE₅₀ de 8,3 nM, mientras que el anticuerpo anti-GITR de Control I – mIgG1 no mostró actividad proliferativa de células T en formato anclado (Ejemplo 6, Tablas 10 y 11 - Capítulo descriptivo); (iv) el anticuerpo H4H14536P2 en combinación con el anticuerpo anti-PD-1, indujo significativamente la regresión del tumor (4/6 ratones) en ratones portadores de tumor MC38 (en relación con el anticuerpo anti-GITR solo o control de isotipo) e indujo una remisión del tumor a largo plazo, ya que más del 60% de los ratones permanecieron libres de tumor en el día 50, en comparación con el 0% para el control de isotipo y el 10% para los grupos de tratamiento anti-PD-1 o anti-GITR (Ejemplo 7, Fig. 7 y 8, Tabla 16 - Capítulo descriptivo); y (v) el anticuerpo H4H14536P2 en combinación con el anticuerpo anti-PD-1, mostró una remisión tumoral a largo plazo ya que más del 40% de los ratones permanecieron libres de tumores el día 45, en comparación con el 0% en el caso de los grupos de tratamiento de control de isotipo, anti-PD-1 o anti-GITR (Ejemplo 7, Fig. 11 - Capítulo descriptivo). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 11 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013298 el 22 de octubre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPO AISLADO O FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO DE ESTE QUE SE UNE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL INDUCIDO POR GLUCOCORTICOIDES (GITR)”.

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:

**“ANTICUERPO AISLADO O FRAGMENTO DE UNIÓN A
ANTÍGENO DE ESTE QUE SE UNE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS
TUMORAL INDUCIDO POR GLUCOCORTICOIDES (GITR)”**

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 39/395.

Resolución N° 77086

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

Reivindicaciones: 1 a 11 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0013298 el 22 de octubre de 2020, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Domicilio: 777 OLD SAW MILL RIVER ROAD, TARRYTOWN 10591 NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Frank DELFINO, Dimitris SKOKOS y Bei WANG.

Prioridades N°: 10/06/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/348,353.
9/12/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/432,023.
2/05/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/500,312.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/036818

Fecha: 9 de junio de 2017.

Vigente desde: 9 de junio de 2017

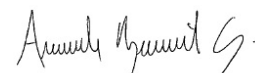
Hasta: 9 de junio de 2037.

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 REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., advirtiéndole 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 30 de noviembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.11.30
17:02:29 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



Resolución N° 77086

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la estimulación del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides mediada por el ligando (hGITRL), caracterizado porque comprende:
 - las tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de la región variable de la cadena pesada (HCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 338; y
 - los tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de la región variable de la cadena ligera (LCVR), que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NOs: 402.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo bloquea la estimulación del receptor mediada por hGITRL en ausencia de anclaje de Fc.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 338; y una LCVR que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 402.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende
 - una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR)-1 que comprende la SEQ ID NO: 340; una HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 342; una HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 344; una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR)-1 que comprende la SEQ ID NO: 404; una LCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 406; y una LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 408.
5. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno exhibe una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en:
 - (i) se une a GTR humano monomérico a 37 °C con una K_D de 23,0 nM, medida por resonancia de plasmones superficiales;
 - (ii) se une a GTR humano monomérico a 37 °C con una $t_{1/2}$ de 1,2 minutos;
 - (iii) se une a GTR humano dimérico a 37 °C con una K_D de 173 pM, medida por resonancia de plasmones superficiales;
 - (iv) se une a GTR humano dimérico a 37 °C con una $t_{1/2}$ de 52 minutos; y
 - (v) se une a células de riñón de embrión humano 293 (HEK-293) D9 transfectadas con GTR humano a una CE_{50} de 360 pM.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo genera actividad proliferativa de células T en ausencia de anclaje de Fc, determinada mediante un ensayo de proliferación de células T CD4 + vírgenes humanas.



Resolución N° 77086

Ref. Expediente N° NC2018/0013298

- 8.** El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno genera actividad proliferativa de células T en ausencia de anclaje de Fc a una CE_{50} de 8 nM, determinada mediante un ensayo de proliferación de células T CD4+ vírgenes humanas.
- 9.** El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo exhibe actividad proliferativa de células T en presencia de anclaje Fc.
- 10.** El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo genera actividad proliferativa de células T en presencia de anclaje de Fc 5,5 veces por sobre el fondo, determinada mediante un ensayo de proliferación de células T CD4 + vírgenes humanas.
- 11.** El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno genera actividad proliferativa de células T en presencia de anclaje de Fc a una CE_{50} de 3,2 nM, determinada mediante un ensayo de proliferación de células T CD4+ vírgenes humanas.

