

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 4606

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

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 17 de abril de 2018, con el N° NC2018/0004094, por APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/052942 del 21 de septiembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 832 el 10 de julio de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7296, notificado el 18 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° NC2018/0004094 el 28 de octubre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 34 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0004094 el 05 de enero de 2021, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 34 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. 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 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0004094 el 05 de enero de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una un polipéptido de unión a CD3, que difiere del estado de la técnica más cercano, US20140099318, en que el dominio scFv de unión a CD3 comprende las sustituciones A16S, S98R, A9P y T30S en la región variable de cadena pesada y, las sustituciones F70Y, S10T, I21M, L46W, E69D y E80D en la región variable de cadena ligera. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de mejorar la estabilidad térmica del dominio scFv comprendido en la molécula de unión a CD3 con respecto a los dominios humanizados originales ya conocidos (TSC312), según se midió con el punto medio de desnaturalización térmica (Tm) mediante el uso de

Resolución N° 4606

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

calorimetría diferencial de barrido (DSC) (Págs. 128-129, Tabla 5), en donde, las moléculas modificadas obtenidas (TSC340, TSC341, TSC342) (Fig. 2) alcanzaron niveles comparables de saturación de unión en linfocitos T Jurkat que los de la molécula original TSC312 con una mejora significativa de la estabilidad térmica según se midió en el aumento de Tm en comparación con TSC312 mediante el uso de fluorimetría diferencial de barrido (DSF) (Fig. 3). Particularmente, se resalta que la combinación de dos a o más de las mutaciones A9P, M53I e I21M tiene un efecto favorable sobre la estabilidad térmica (Pág. 132, Tabla 9) proporcionando un aumento de 1 a 2,6 °C de estabilidad en comparación con otras construcciones sin afectar la unión a CD3 (Fig. 5). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 34 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° NC2018/0004094 del 10 de junio de 2020 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3 QUE COMPRENDEN SUSTITUCIONES EN LAS REGIONES MARCO QUE INCREMENTAN LA ESTABILIDAD TÉRMICA”.

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:

“POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3 QUE COMPRENDEN SUSTITUCIONES EN LAS REGIONES MARCO QUE INCREMENTAN LA ESTABILIDAD TÉRMICA”

Clasificación IPC: A61K 31/496, A61K 39/395, C07K 16/30, C07K 16/40.

Reivindicaciones: 1 a 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0004094 el 05 de enero de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC.

Domicilio: 2401 4TH AVE. SUITE 1050 SEATTLE, WASHINGTON 98121, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Inventores: Philip TAN y John W. BLANKENSHIP.

Prioridad N°: 21/09/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMERICA), 62/221,190.

Solicitud internacional N°: PCT/US2016/052942 **Fecha:** 21 de septiembre de 2016.

Vigente desde: 21 de septiembre de 2016 **Hasta:** 21 de septiembre de 2036.

Resolución N° 4606

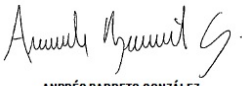
Ref. Expediente N° NC2018/0004094

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 APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC, 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 8 de febrero de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.02.08
23:01:22 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un polipéptido de unión a CD3 que comprende un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es humanizada y comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGKV3D-20*1 humana; donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende la SEQ ID NO:88 o la SEQ ID NO:89; y en donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende la SEQ ID NO:86; donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es humanizada y comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGHV1-69*02 humana; y
 - (a) donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:94, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:95 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:96, y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:91, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:92 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:93; o
 - (b) donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:202, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:203 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:204, y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:199, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:200 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:201.
2. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el dominio de unión a CD3 posee una o más de las siguientes propiedades:
 - (i) el punto medio de transición térmica del dominio de unión a CD3 es de 54°C, 55°C, 56°C o 57°C y hasta de 72°C;
 - (ii) el dominio de unión a CD3 es estable al almacenarse en PBS a alrededor de 25°C durante 6 días, 10 días o 13 días y hasta 90 días;
 - (iii) el dominio de unión a CD3 se une al CD3 humano con una EC50 de 10 nM o menor; y
 - (iv) el dominio de unión a CD3 se une al CD3 de cynomolgus con una EC50 de 30 nM o menor.
3. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el residuo de aminoácido de la posición 52 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es arginina o el residuo de aminoácido de la posición 53 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es triptófano.
4. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el residuo de aminoácido de la posición 52 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es arginina y el residuo de aminoácido de la posición 53 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es triptófano.



Resolución N° 4606

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

5. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el residuo de aminoácido de la posición 27 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es tirosina.
6. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el dominio de unión a CD3 comprende uno o más de los siguientes:
 - (a) el residuo de aminoácido de la posición 9 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es prolina;
 - (b) el residuo de aminoácido de la posición 53 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es isoleucina; y
 - (c) el residuo de aminoácido de la posición 21 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es metionina.
7. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el residuo de aminoácido de la posición 87 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es tirosina.
8. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el residuo de aminoácido de la posición 86 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es ácido aspártico.
9. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1, donde el residuo de aminoácido de la posición 86 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es ácido aspártico y el residuo de aminoácido de la posición 87 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es tirosina.
10. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, donde el dominio de unión a CD3 comprende la SEQ ID NO:83 o la SEQ ID NO:84.
11. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, donde el dominio de unión a CD3 es un fragmento variable de cadena simple (scFv).
12. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 11, donde dicho scFv comprende un enlazador entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera de dicho scFv y donde dicho enlazador comprende la secuencia de aminoácidos QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148).
13. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 11, donde la región variable de cadena pesada de este scFv se encuentra en el extremo amino con respecto a la región variable de cadena ligera de este scFv.
14. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones que antecede, donde este polipéptido de unión a CD3 comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo, (i) un segundo dominio de unión, (ii) una región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobulina, (iv) un enlazador de extremo carboxilo y (v) el dominio de unión a CD3; donde el segundo dominio de unión es un fragmento variable de cadena simple (scFv) y se une a un antígeno asociado con un tumor.



Resolución N° 4606

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

15. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 14, que comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo, (i) el segundo dominio de unión, (ii) una región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobina, (iv) un enlazador de extremo carboxilo, y (v) el dominio de unión a CD3, en donde dicha región constante de inmunoglobulina comprende además un dominio humano CH2 de IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A, de acuerdo con el sistema de numeración EU.
16. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 14 o 15, donde
 - (a) el dominio de unión a CD3 comprende (a) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y (b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3; y
 - (b) el segundo dominio de unión comprende (a) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y (b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3.
17. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde la región bisagra se deriva de una región bisagra de inmunoglobulina.
18. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde el enlazador de extremo carboxilo comprende o consiste en la SEQ ID NO:196.
19. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, donde la región constante de inmunoglobulina comprende los dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulina de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD.
20. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 14, donde región constante de inmunoglobulina comprende un dominio CH2 de IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A, de acuerdo con el sistema de numeración EU.
21. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 14-20, donde el polipéptido de unión a CD3 induce la citotoxicidad de linfocitos T redirigida (RTCC).
22. El polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 21, donde el polipéptido de unión a CD3 induce la RTCC con una EC50 de 30 pM o menor.
23. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 14-22, donde dicho polipéptido de unión a CD3 induce la lisis dependiente de linfocitos T de las células que expresan el antígeno asociado con el tumor.
24. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 14-22, donde el antígeno asociado con el tumor se selecciona del grupo que consiste en PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, antígeno de glicoproteína A33 (gpA33) y CEA.
25. Una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una porción de este polipéptido de unión a CD3, en donde tal porción comprende:

Resolución N° 4606

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

- (a) la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la SEQ ID NO:88 o la SEQ ID NO:89; y
 - (b) la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la SEQ ID NO:86.
26. Un vector de expresión que comprende un segmento de ácido nucleico que codifica el polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el segmento de ácido nucleico se une de manera operativa a secuencias reguladoras adecuadas para la expresión del segmento de ácido nucleico en una célula hospedadora.
27. Una línea celular que comprende el vector de expresión de la reivindicación 26, donde la célula hospedadora es seleccionada del grupo que comprende: células de riñón de mono verde africano, células de riñón de embriones humanos, células de riñón de cría de hámster, células de riñón canino, células de ovario de hámster chino, células pituitarias de rata, células HeLa S3, células de hepatoma de rata, células de riñón de mono transformadas con SV40 y células embrionarias murinas.
28. Un método para producir un polipéptido de unión a CD3, donde dicho método comprende cultivar una célula hospedadora recombinante que comprende el vector de expresión de la reivindicación 26 en condiciones a través de las cuales se expresa el segmento de ácido nucleico, mediante lo cual se produce el polipéptido de unión a CD3.
29. El método de la reivindicación 28, que comprende además recuperar el polipéptido de unión a CD3.
30. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-24 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
31. Un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende las SEQ ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60.
32. Una proteína de unión a CD3 que es un dímero de dos polipéptidos idénticos, donde cada polipéptido es el polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-24.
33. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el polipéptido de unión a CD3 no presenta o presenta un nivel mínimo de actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
34. El polipéptido de unión a CD3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el polipéptido de unión a CD3 no presenta o presenta un nivel mínimo de actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).