

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 40217

Ref. Expediente N° NC2019/0005101

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 mayo de 2019, con el N° NC2019/0005101, por BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPO BIESPECÍFICO HETERODIMÉRICO ESTRUCTURAL DE ANTICUERPO NATURAL ANTI-PD-1/ANTI-HER2 Y MÉTODO PARA PREPARAR EL MISMO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/CN2017/111310 del 16 de noviembre de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 861 el 31 de mayo de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3286, notificado el 11 de marzo de 2021, 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° NC2019/0005101 el 10 de junio de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 20 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0007626 el 10 de junio de 2021 el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 20 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 20 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0007626 el 10 de junio de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un anticuerpo biespecífico heterodimérico que comprende un primer dominio funcional de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a PD-1 y un segundo dominio funcional de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a HER2, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO/2016/115274, en la combinación de sustituciones específicas de aminoácidos realizadas en los dominios CH3 de la primera y segunda cadena Fc del anticuerpo

Resolución N° 40217

Ref. Expediente N° NC2019/0005101

biespecífico reclamado. 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) la pureza del anticuerpo heterodimérico anti-PD-1/anti-HER2 (análisis de pureza por SEC-HPLC), fue del 97.3% (Fig. 8, Ejemplo 4); (ii) el anticuerpo heterodimérico anti-PD-1/anti-HER2 no experimentó una agregación significativa en las condiciones experimentales de 40°C, y en consecuencia se considera que dicha molécula tiene una excelente estabilidad térmica (Figs. 9 y 10, Ejemplo 5); (iii) los anticuerpos anti-PD-1_{pem}/anti-HER2 y anti-PD-1_{BJHM}/anti-HER2 tienen alta afinidad por PD-1 y HER2. Entre ellos, anti-PD-1_{BJHM}/anti-HER2 tiene mayor afinidad por PD-1 que el anti-PD-1_{pem}/anti-HER2 (Fig. 11, Ejemplo 6); (iv) se observó unión simultánea del anticuerpo heterodimérico PD-1/HER2 tanto a las células CHO/PD-1 que sobreexpresan PD-1 como a las células SK-BR-3 que sobreexpresan HER2, lo que sugiere que dicha molécula es capaz de desencadenar una estrecha asociación entre las células SK-BR-3 y CHO/PD-1, que es la base para la muerte de células tumorales mediada por linfocitos T; y (v) los anticuerpos anti-PD-1_{pem}/anti-HER2 y anti-PD-1_{BJHM}/anti-HER2 tienen actividad de bloqueo contra la unión de PD-1/PD-L1 y la unión de PD-1/PD-L2. Entre ellos, el anti-PD-1_{BJHM}/anti-HER2 tiene mayor afinidad de bloqueo de PD-1 que el anti-PD-1_{pem}/anti-HER2 (Fig. 13, Ejemplo 8). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 20 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° NC2021/0007626 el 10 de junio de 2021 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPO BIESPECÍFICO HETERODIMÉRICO QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO FUNCIONAL DE UNIÓN ESPECÍFICO PARA EL ANTÍGENO PD-1 Y UN SEGUNDO DOMINIO FUNCIONAL DE UNIÓN ESPECÍFICO PARA EL ANTÍGENO HER2”.

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 BIESPECÍFICO HETERODIMÉRICO QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO FUNCIONAL DE UNIÓN ESPECÍFICO PARA EL ANTÍGENO PD-1 Y UN SEGUNDO DOMINIO FUNCIONAL DE UNIÓN ESPECÍFICO PARA EL ANTÍGENO HER2”

Clasificación IPC: C07K 16/30, C07K 16/46, C07K 16/28, A61K 39/395, A61P 35/00.

Reivindicaciones: 1 a 20 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0007626 el 10 de junio de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Resolución N° 40217

Ref. Expediente N° NC2019/0005101

Titular: BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Domicilio: NO.10 TIANZHU WEST ROAD TIANZHU AIRPORT INDUSTRIAL ZONE A SHUNYI DISTRICT, BEIJING 101312, REPUBLICA POPULAR DE CHINA.

Inventores: Jiawang LIU, Nanmeng SONG, Yaping YANG y Maengsup KIM.

Prioridad N°: 18/11/2016, CN (REPUBLICA POPULAR DE CHINA), 201611016435.0.

Solicitud internacional N°: PCT/CN2017/111310 **Fecha:** 16 de noviembre de 2017.

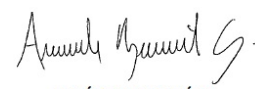
Vigente desde: 16 de noviembre de 2017 **Hasta:** 16 de noviembre de 2037.

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 BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD., 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 29 de junio de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.06.29
12:05:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo biespecífico heterodimérico que comprende un primer dominio funcional de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a PD-1 y un segundo dominio funcional de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a HER2, en donde el anticuerpo biespecífico heterodimérico comprende una primera cadena Fc y una segunda cadena Fc que están unidas entre sí a través de uno o más enlaces disulfuro, estando la primera cadena Fc y la segunda cadena Fc unidas respectivamente al dominio funcional de unión a antígeno PD-1 y al dominio funcional de unión a antígeno HER2 a través de un enlace covalente o un enlazador, o estando la primera cadena Fc y la segunda cadena Fc unidas respectivamente al dominio funcional de unión a antígeno HER2 y al dominio funcional de unión a antígeno PD-1 a través de un enlace covalente o un enlazador, y la primera cadena Fc y la segunda cadena Fc comprenden 5 sustituciones de aminoácidos en las siguientes posiciones:

1) sustituciones de aminoácidos en las posiciones T366 y D399 de la primera cadena Fc y sustituciones de aminoácidos en las posiciones L351, Y407 y K409 de la segunda cadena Fc; donde las sustituciones de aminoácidos comprenden

- a) Sustituciones de T366L y D399R en la primera cadena Fc y sustituciones de L351E, Y407L y K409V en la segunda cadena Fc;
- b) sustituciones T366L y D399C en la primera cadena Fc y sustituciones L351G, Y407L y K409C en la segunda cadena Fc;
- c) sustituciones T366L y D399C en la primera cadena Fc y sustituciones L351Y, Y407A y K409P en la segunda cadena Fc;
- d) Sustituciones de T366P y D399N en la primera cadena Fc y sustituciones de L351V, Y407P y K409S en la segunda cadena Fc;
- e) sustituciones T366W y D399G en la primera cadena Fc y sustituciones L351D, Y407P y K409S en la segunda cadena Fc;
- f) sustituciones T366P y D399I en la primera cadena Fc y sustituciones L351P, Y407F y K409F en la segunda cadena Fc;
- g) Sustituciones de T366V y D399T en la primera cadena Fc y sustituciones de L351K, Y407T y K409Q en la segunda cadena Fc; o
- h) Sustituciones de T366L y D399A en la primera cadena Fc y sustituciones de L351W, Y407H y K409R en la segunda cadena Fc; o

2) sustituciones de aminoácidos en las posiciones T366 y K409 de la primera cadena Fc y sustituciones de aminoácidos en las posiciones L351, D399, y Y407 de la segunda cadena Fc;

donde las sustituciones de aminoácidos comprenden

- a) Sustituciones de T366L y K409V en la primera cadena Fc y sustituciones de L351E, Y407L y D399R en la segunda cadena Fc;
- b) sustituciones T366L y K409C en la primera cadena Fc y sustituciones L351G, Y407L y D399C en la segunda cadena Fc;
- c) sustituciones T366L y K409P en la primera cadena Fc y sustituciones L351Y, Y407A y D399C en la segunda cadena Fc;



Resolución N° 40217

Ref. Expediente N° NC2019/0005101

d) sustituciones de T366P y K409S en la primera cadena Fc y sustituciones de L351V, Y407P y D399N en la segunda cadena Fc;
e) sustituciones T366W y K409S en la primera cadena Fc y sustituciones L351D, Y407P y D399G en la segunda cadena Fc;
f) sustituciones T366P y K409F en la primera cadena Fc y sustituciones L351P, Y407F y D399I en la segunda cadena Fc;
g) Sustituciones de T366V y K409Q en la primera cadena Fc y sustituciones de L351K, Y407T y D399T en la segunda cadena Fc; o
h) Sustituciones de T366L y K409R en la primera cadena Fc y sustituciones de L351W, Y407H y D399A en la segunda cadena Fc,
en donde la primera y segunda cadenas Fc que comprenden las sustituciones de aminoácidos anteriores tienen una tendencia a experimentar heterodimerización en lugar de homodimerización, y las posiciones de aminoácidos están numeradas de acuerdo con el sistema de numeración EU de Kabat,

en donde los dominios funcionales de unión a antígeno PD-1 y HER2 son fragmentos Fab o fragmentos scFv.

2. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de la reivindicación 1, en donde las sustituciones de aminoácidos de la primera cadena Fc son T366L y D399R, y las sustituciones de aminoácidos de la segunda cadena Fc son L351E, Y407L, y K409V.

3. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la cadena Fc se deriva de IgG.

4. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de la reivindicación 1, en donde los dominios funcionales de unión a antígeno PD-1 y HER2 son todos fragmentos Fab.

5. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de la reivindicación 1, en donde uno de los dominios funcionales de unión a antígeno PD-1 y HER2 es un fragmento Fab y el otro es un fragmento scFv.

6. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en donde el fragmento Fab comprende una primera región variable de cadena pesada y una segunda región variable de cadena pesada que son diferentes entre sí y una primera región variable de cadena ligera y una segunda región variable de cadena ligera que son diferentes entre sí.

7. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en donde, cuando cada una de la primera cadena Fc se unen covalentemente al dominio funcional de unión a antígeno PD-1 y la segunda cadena Fc se unen covalentemente al dominio funcional de unión a antígeno HER2, o cada una de la primera cadena Fc se unen covalentemente al dominio funcional de unión a antígeno HER2 y la segunda cadena Fc se unen covalentemente al dominio funcional de unión a antígeno PD-1 está presente con un agente reductor, la relación en peso de constituyentes homodimérica es inferior al 50 %.

8. El anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 a 3, 4 a 7, en donde una secuencia de aminoácidos del anticuerpo biespecífico se comprende al menos las SEQ ID NOS. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, y 18.

Resolución N° 40217

Ref. Expediente N° NC2019/0005101

9. Un polinucleótido aislado que codifica el anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. El polinucleótido aislado de la reivindicación 9, que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NOS. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17.
11. Un vector de expresión recombinante que comprende el polinucleótido aislado de la reivindicación 9 o 10.
12. El vector de expresión recombinante de la reivindicación 11, en donde el vector de expresión es un vector plasmídico X0GC obtenido mediante la modificación de ADNpc.
13. Una célula huésped derivada de una línea celular huésped que comprende el polinucleótido aislado de la reivindicación 9 o 10, o el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12.
14. La célula huésped de la reivindicación 13, en donde la línea celular huésped se selecciona de una línea celular de riñón embrionaria humana HEK293, o línea HEK293T, línea HEK293E, o línea HEK293F derivadas de la célula HEK293; y una línea celular de ovario de hámster chino CHO, o línea celular CHO-S, línea celular CHO-dhfr-, línea celular CHO/DG44, o línea celular ExpiCHO derivadas de la célula CHO.
15. Una composición que comprende el anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el polinucleótido aislado de la reivindicación 9 o 10, el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12, o la línea celular huésped de la reivindicación 13 o 14, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un método para producir el anticuerpo biespecífico heterodimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el método:
 - 1) expresar el polinucleótido aislado de la reivindicación 9 o 10 o el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12 en una célula huésped;
 - 2) purificar y reducir cada proteína expresada en la célula huésped; y
 - 3) mezclar las proteínas reducidas y después oxidar la mezcla.
17. El método de la reivindicación 16, en donde la célula huésped se selecciona de una célula de riñón embrionaria humana HEK293, o HEK293T, HEK293F, o HEK293E derivadas de la célula HEK293; y una célula de ovario de hámster chino CHO, o CHO-S, CHO-dhfr-, CHO/DG44, o ExpiCHO derivadas de la célula CHO.
18. El método de la reivindicación 16 o 17, en donde la reducción comprende:
 - 1) añadir un agente reductor, en donde el agente reductor se selecciona de 2-mercaptoetilamina, ditiotreitól, tri(2-carboxietil)fosfina, otros derivados químicos, y una combinación de los mismos,
 - 2) realizar una reacción de reducción en presencia de ditiotreitól a una concentración de 0.1 mM o más a 4 °C durante 3 horas, y
 - 3) eliminar el agente reductor por desalinización, etc.
19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde la oxidación comprende:



Resolución N° **40217**

Ref. Expediente N° NC2019/0005101

- 1) oxidar en aire o añadir un agente oxidante, en donde el agente oxidante se selecciona de ácido L-deshidroascórbico y otros derivados químicos, y
 - 2) realizar una reacción de oxidación en presencia de ácido L-deshidroascórbico a una concentración de 0.5 mM o más a 4 °C durante 5 horas.
20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que comprende además aislar y purificar.

