

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 70587

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

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:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de agosto de 2019, con el N° NC2019/0009432, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “NUEVAS MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS CAPACES DE UNIRSE ESPECÍFICAMENTE A CD40 Y A FAP.”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/058384 del 3 de abril de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 872 el 18 de septiembre de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 11119, notificado el 15 de julio 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

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0009432 el 08 de octubre de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 15 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.

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*”.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009432 el 08 de octubre de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a moléculas de unión a antígeno biespecíficas que comprenden un dominio de unión a CD40 y un agente de unión a antígeno capaz de unirse a la proteína de activación de fibroblastos (FAP), que difiere del estado de la técnica más cercano, Wyzgol, A., *et al. The Journal of Immunology*¹, en que la molécula de unión a antígeno biespecífica comprende al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40; donde la región variable de cadena

¹ Wyzgol, A., *et al.* (2009). Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand. *The Journal of Immunology*.183 (3) 1851-1861. Recuperado de: <https://www.jimmunol.org/content/183/3/1851.long>



Resolución N° 70587

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

pesada comprende las CDRs con secuencias de SEQ ID N°: 19 a 21 y la región variable de cadena ligera comprende las CDRs con secuencias de SEQ ID N°: 22 a 24 o la región variable de cadena pesada comprende las CDRs con secuencias de SEQ ID N°: 19 a 21 y la región variable de cadena ligera comprende las CDRs con secuencias de SEQ ID N°: 22 a 24 y un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FAP donde la región variable de cadena pesada comprende las CDRs con secuencias de SEQ ID N°: 11 a 13 y la región variable de cadena ligera comprende las CDRs con secuencias de SEQ ID N°: 14 a 16. Así mismo, dicho dominio FAP está conectado al extremo C-terminal de la región Fc, donde la región Fc es (i) de la subclase IgG1 humana con las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU), o (ii) de la subclase IgG1 de ratón con las mutaciones de aminoácidos D265A y P329G (numeración según el índice de la UE de Kabat). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que las moléculas biespecíficas reclamadas son capaces de activar el receptor de CD40 no solo de manera eficaz, sino también de manera muy selectiva en el sitio deseado, a la vez que se supera la necesidad de sobrecruzamiento con FcγR, reduciendo de este modo los efectos secundarios, uniéndose también de manera específica a FAP (Ejs. 2 a 5, tablas 29 y 30). Ahora bien, las mutaciones reclamadas en la región Fc reducen la afinidad de unión del anticuerpo a un receptor de Fc y/o función efectora (Págs. 13 y 231, Ejs. 4 y 5). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 15 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.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0009432 el 08 de octubre de 2021, solicitó la modificación del título a: “**MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS CAPACES DE UNIRSE ESPECÍFICAMENTE A CD40 Y A FAP**”, la cual no se acepta porque no menciona que la molécula biespecífica comprende al menos dos fragmentos Fab que se unen a CD40. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “**MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS QUE COMPRENDEN AL MENOS DOS FRAGMENTOS FAB CAPACES DE UNIRSE A CD40 Y UN DOMINIO DE UNIÓN CAPAZ DE UNIRSE A LA PROTEÍNA DE ACTIVACIÓN DE FIBROBLASTOS (FAP)**”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: 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:

“MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS QUE COMPRENDEN AL MENOS DOS FRAGMENTOS FAB CAPACES DE UNIRSE A CD40 Y UN DOMINIO DE UNIÓN CAPAZ DE UNIRSE A LA PROTEÍNA DE ACTIVACIÓN DE FIBROBLASTOS (FAP)”

Clasificación IPC: C07K 16/28, C07K 16/40, A61K 39/00.



Resolución N° 70587

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

Reivindicación(es): 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009432 el 08 de octubre de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Domicilio(s): GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL, SUIZA.

Inventor(es): Harald DUERR, Christian KLEIN, Peter BRUENKER, Pablo UMAÑA, Alexander BUJOTZEK, Guy GEORGES, Stephane LECLAIR, Moritz RAPP, Eva Carina SUM y Christine TRUMPFHELLER.

Prioridad(es) N° 4/04/2017, EP, 17164725.8
27/02/2018, EP, 18158751.0

Solicitud internacional N°: PCT/EP2018/058384

Fecha: 3 de abril de 2018.

Vigente desde: 3 de abril de 2018

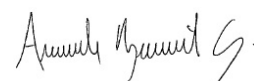
Hasta: 3 de abril de 2038.

ARTÍCULO 2: 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 3: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, 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 2 de noviembre de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.11.04
09:00:39 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende

(a) al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40 conectados a una región Fc que comprende

(1) una región variable de cadena pesada (VHCD40) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y (iii) CDR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, y una región variable de cadena ligera (VLCD40) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; o

(2) una región variable de cadena pesada (VHCD40) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, y una región variable de cadena ligera (VLCD40) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, (v) CDR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y

(b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a la Proteína de Activación de Fibroblastos (FAP) conectada al extremo C-terminal de la región Fc que comprende una región variable de cadena pesada (VHFAP) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, (ii) CDR- H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, donde la región Fc es (i) de la subclase IgG1 humana con las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU), o (ii) de la subclase IgG1 de ratón con las mutaciones de aminoácidos D265A y P329G (numeración según el índice de la UE de Kabat).

2. La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 se une a un polipéptido que comprende o que consiste en, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1.

3. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP comprende una región variable de cadena pesada (VHFAP) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18.

4. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 comprende

Resolución N° 70587

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

- (a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 o
- (b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.
- 5. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 comprende
 - (a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 175 o
 - (b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 173 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 177 o
 - (c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 174 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 178 o
 - (d) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 177 o
 - (e) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 178 o
 - (f) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 173 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 175 o
 - (g) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 173 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 178 o
 - (h) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 174 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 175 o
 - (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 174 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 177 o
 - (j) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 176 o
 - (k) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 172 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 175 o
 - (l) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 172 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 176 o
 - (m) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 172 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 177 o
 - (n) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 172 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 178 o
 - (o) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 173 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 176 o
 - (p) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 174 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 176.



Resolución N° 70587

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

6. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 5, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD40 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 175.

7. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 comprende

(a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 179 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o

(b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 180 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o

(c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 181 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o

(d) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o

(e) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 179 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 186 o

(f) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 180 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 186 o

(g) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 181 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 186 o

(h) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 186 o

(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 183 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 187 o

(j) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 183 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 188 o

(k) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 184 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 187 o

(l) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 184 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 188.

8. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 7, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 179 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD40 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185.

9. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la molécula de unión a antígeno biespecífica comprende

Resolución N° 70587

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

- (a) al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40 conectados a una región Fc y
 - (b) un fragmento cross-Fab capaz de unirse de manera específica a FAP conectado al extremo C-terminal de la región Fc.
10. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la molécula de unión a antígeno biespecífica comprende cuatro fragmentos Fab capaces de unirse específicamente a CD40.
11. Un polinucleótido que codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 11.
13. Una línea celular que comprende el polinucleótido de la reivindicación 11 o el vector de expresión de la reivindicación 12.
14. Un método in vitro para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende cultivar la línea celular de la reivindicación 13 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno biespecífica y aislar la molécula de unión a antígeno biespecífica.
15. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.