

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **83216**

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

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 28 de agosto de 2019, con el N° NC2019/0009354, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “IMMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2 O CON IL-15”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/058034 del 29 de marzo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 871 el 9 de septiembre de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10620, notificado el 09 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° NC2019/0009354 el 18 de noviembre de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 22 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 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009354 el 18 de noviembre de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-2 mutante, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2012107417, en que el inmunoconjugado reclamado tiene específicamente: i) un anticuerpo anti-PD-1, donde dicho anticuerpo comprende las regiones variables de cadena pesada con SEQ ID NOs: 1, 2, 3 y una región marco (RM-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 7 (posiciones 71 a 73 según la numeración de Kabat) y las regiones variables de cadena ligera con SEQ ID NOs: 4, 5 y 6 y ii) un polipéptido IL-2 mutante que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEQ ID NO: 19). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el



Resolución N° 83216

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que la inmunoterapia va dirigida directamente a células efectoras inmunológicas, tales como: los linfocitos T citotóxicos (LTC) en lugar de ir dirigida a las células tumorales. La dirección de la IL-2 mutante a las células efectoras inmunológicas puede incrementar adicionalmente la activación preferente de los LTC respecto a las células T_{reg} inmunosupresoras y la supresión de la actividad de las células T inducida por la interacción de PD-1 con su ligando PD-L1 puede revertirse, reforzando de esta manera la respuesta inmunológica. Así mismo, la IL-2 mutante supera problemas asociados con: la toxicidad causada por la inducción del síndrome de extravasación vascular (SEV), la tolerancia tumoral causada por la muerte celular inducida por activación (AICD) y la inmunosupresión causada por la activación de las células T_{reg}. Por otra parte, se mostró eficacia en la supervivencia y una respuesta completa en el tratamiento con dicho inmunoconjugado (Ejs. 6 y 7, Figs. 16 a 20, Págs. 5, 27 a 30). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 22 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° NC2019/0009354 el 18 de noviembre de 2021, solicitó la modificación del título a: “IMMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2”, la cual no se acepta porque no especifica con claridad el objeto reivindicado. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “IMMUNOCONJUGADOS QUE COMPRENDEN: UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 Y UN POLIPÉPTIDO IL-2 MUTANTE”.

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:

“IMMUNOCONJUGADOS QUE COMPRENDEN: UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 Y UN POLIPÉPTIDO IL-2 MUTANTE”

Clasificación IPC: C07K 14/55, A61K 38/20, C07K 16/28, A61K 39/00.

Reivindicación(es): 1 a 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009354 el 18 de noviembre de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

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

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

Inventor(es): Valeria G. NICOLINI, Christian KLEIN, Inja WALDHAEUER, Laura CODARRI DEAK, Laura LAUENER, Stefan SEEBER y Pablo UMAÑA.

Prioridad(es) N° 3/04/2017, EP, 17164533.6

Resolución N° **83216**

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

Solicitud internacional N°: PCT/EP2018/058034 **Fecha:** 29 de marzo de 2018.

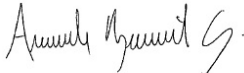
Vigente desde: 29 de marzo de 2018 **Hasta:** 29 de marzo de 2038.

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 22 de diciembre de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.12.22
17:00:12 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un inmuoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-2 mutante,

en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID n°: 19); y

en el que el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 1, una RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 2, una RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 3 y una RM-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 7 en las posiciones 71 a 73 según la numeración de Kabat, y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 4, una RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 5 y una RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 6.

2. Un inmuoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante,

en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID: n° 19) y

en el que el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 8, una RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 9 y una RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 10 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 11, una RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 12 y una RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 13.

3. Un inmuoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante,

en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID: n° 19) y

en el que el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n°: 14 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID n°: 15, SEC ID n°: 16, SEC ID n°: 17 y SEC ID n°: 18.

Resolución N° **83216**

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

4. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que el polipéptido IL-2 mutante comprende además la sustitución de aminoácido T3A y/o la sustitución de aminoácido C125A.
5. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el polipéptido interleuquina-2 mutante comprende la secuencia SEC ID n°: 20.
6. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el inmuoconjugado comprende no más de un polipéptido IL-2 mutante.
7. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el anticuerpo comprende un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidades.
8. El inmuoconjugado según la reivindicación 7, en el que el dominio Fc es un dominio Fc de clase de IgG, en particular de subclase IgG1.
9. El inmuoconjugado según la reivindicación 9 o 8, en el que el dominio Fc es un dominio Fc humano.
10. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que el anticuerpo es una inmunoglobulina de clase IgG, en particular de subclase IgG1.
11. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el dominio Fc comprende una modificación estimuladora de la asociación de la primera y la segunda subunidades del dominio Fc, en el que en la primera subunidad del dominio Fc, el residuo treonina en la posición 366 se sustituye por un residuo de triptófano (T366W) y en la segunda subunida del dominio Fc, se sustituye el residuo tirosina en la posición 407 por un residuo de valina (Y407V) y opcionalmente el residuo de treonina en la posición 366 se sustituye por un residuo de serina (T366S) y el residuo de leucina en la posición 368 se sustituye por un residuo de alanina (L368A) (numeraciones según el índice EU de Kabat).
12. El inmuoconjugado según la reivindicación 11, en el que en la primera subunidad del dominio Fc adicionalmente el residuo de serina en la posición 354 se sustituye por un residuo de cisteína (S354C) o el residuo de ácido glutámico en la posición 356 se sustituye por un residuo de cisteína (E356C) y en la segunda subunidad del dominio Fc adicionalmente el residuo de tirosina en la posición 349 se sustituye por un residuo de cisteína (Y349C) (numeraciones según el índice EU de Kabat).
13. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que el polipéptido IL-2 mutante se fusiona en su aminoácido aminoterminal con el aminoácido carboxiterminal de una de las subunidades del dominio Fc, en particular la primera subunidad del dominio Fc, opcionalmente mediante un péptido conector.
14. El inmuoconjugado según la reivindicación 13, en el que el péptido conector presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 21.
15. El inmuoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en el que el dominio Fc comprende sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc, en particular un receptor de Fcγ y/o una función efectora, en particular la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), en el que cada subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).

Resolución N° **83216**

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

16. El inmuconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, que comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de secuencia SEC ID n°: 22, un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de secuencia SEC ID n°: 23 o SEC ID n°: 24 y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de secuencia SEC ID n°: 25.

17. El inmuconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, que consiste esencialmente en un polipéptido IL-2 mutante y una molécula de inmunoglobulina IgG1, unidas mediante una secuencia conectora.

18. Uno o más polinucleótidos aislados codificantes del inmuconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17.

19. Uno o más vectores, particularmente vectores de expresión, que comprenden el polinucleótido o polinucleótidos según la reivindicación 18.

20. Una célula huésped que comprende el polinucleótido o polinucleótidos según la reivindicación 18 o el vector o vectores según la reivindicación 19.

21. Un método para producir un inmuconjugado que comprende un polipéptido IL-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1, que comprende: (a) cultivar la célula huésped según la reivindicación 20 bajo condiciones adecuadas para la expresión del inmuconjugado y opcionalmente (b) recuperar el inmuconjugado.

22. Una composición farmacéutica que comprende el inmuconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.