

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 5634

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

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 4 de junio de 2019, con el N° NC2019/0005842, por REGENERON PHARMACEUTICALS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 RADIOMARCADOS PARA IMÁGENES DE INMUNO-PET”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/064215 del 1 de diciembre de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 870 el 30 de agosto de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16929, notificado el 2 de noviembre 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° NC2019/0005842 el 26 de enero de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 10 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 10 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0005842 el 26 de enero de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un conjugado de anticuerpo radiomarcado, que difiere del estado de la técnica más cercano, Dan Li & Xiao-Hua Zhu, 2016¹, en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este que se une al ligando 1 de muerte programada humano monomérico (PD-L1), el cual corresponde a un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina (H4H8314N) que comprende un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) de SEQ ID NO: 82/SEQ ID NO: 90. Adicionalmente, estas diferencias no

¹Dan Li & Xiao-Hua Zhu. 2016. Immuno-PET imaging using 89Zr labeled PD-L1 antibody in non-small cell lung cancer Xenograft. *Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 57. Recuperado desde: https://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement_2/337.



Resolución N° 5634

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) el anticuerpo anti-PD-L1 marcado con ⁸⁹Zr de la solicitud (H4H8314N) retuvo la inmunorreactividad después de la conjugación y el marcaje radiactivo, con un % de IR que varió del 87,5 % al 98,1 % en todos los estudios (un promedio del 93% en 3 estudios con dos líneas celulares), mientras que los anticuerpos de control muestran un % de IR inferior al 1%. Estos resultados se observaron para dos tipos de tumores, a saber, MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1^{-/-}hPD-L1^{Tg} y LOX-IMVI (Ejemplo 4, Tabla 8); (ii) la captación del conjugado de anticuerpo H4H8314N radiomarcado en los tumores MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1^{-/-}hPD-L1^{Tg} y LOX-IMVI, cultivados en ratones macho desnudos NCr, fue del 55,3 % ID/g (porcentaje de dosis inyectada por gramo) con una proporción de tumor a sangre de 7,3 veces. Además, el %ID/g de hígado y bazo fue mínimo (3,1 %ID/g y 4,4 %ID/g, respectivamente) (Ejemplo 6, Tabla 13); (iii) la captación del conjugado de anticuerpo H4H8314N radiomarcado en ratones PD-L1 humanizados que portaban tumores MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1^{-/-}hPD-L1^{Tg} a una dosis de 1 mg/Kg fue del 34,1 % DI/g (Ejemplo 7, Tabla 15); y (iv) no hay captación mediada por la diana del conjugado de anticuerpo H4H8314N radiomarcado en tejidos específicos por encima de los niveles de ⁸⁹Zr en sangre durante un período de 6 días en ratones humanizados PD-L1/PD-1 a los que se les administró una dosis única de 1 mg/kg del conjugado de anticuerpo H4H8314N radiomarcado, excepto en el caso del bazo, donde se observó un pequeño grado de captación mediada por la diana (Ejemplo 9, Tabla 20). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 10 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.

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:

“ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 RADIOMARCADOS PARA IMÁGENES DE INMUNO-PET”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61P 35/00, A61K 51/00.

Reivindicaciones: 1 a 10 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0005842 el 26 de enero de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

Domicilio: 777 OLD SAW MILL RIVER ROAD TARRYTOWN, NEW YORK 10591-6707, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Gavin THURSTON, Marcus KELLY, William OLSON y Dangshe MA.

Prioridades N°: 1/12/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/428,672.
10/02/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/457,267.

Resolución N° 5634

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

9/10/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/569,773.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/064215 **Fecha:** 1 de diciembre de 2017.

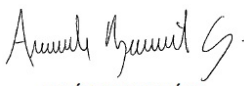
Vigente desde: 1 de diciembre de 2017 **Hasta:** 1 de diciembre de 2037.

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 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 14 de febrero de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.02.14
17:00:41 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

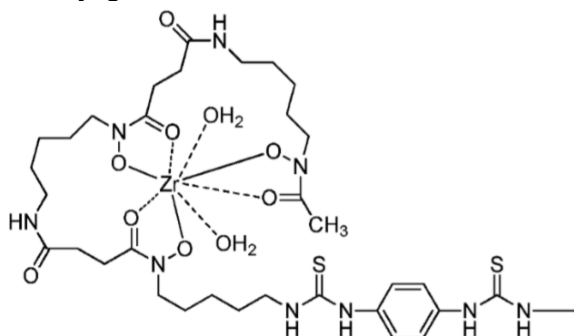
1. Un conjugado de anticuerpo radiomarcado, CARACTERIZADO porque comprende un anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada (PD-L1) humano monomérico, un residuo quelante que comprende desferrioxamina, y un emisor de positrones ^{89}Zr , en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (HCDRs) en una región variable de la cadena pesada (HCVR) establecida en la SEQ ID NO: 82 y tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (LCDRs) en una región variable de la cadena ligera (LCVR) establecida en la SEQ ID NO: 90.

2. El conjugado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a entre uno a tres residuos de fórmula (A):



en donde L es el residuo quelante; M es el emisor de positrones; y z, independientemente en cada aparición, es 0 o 1; y en donde al menos uno de z es 1.

3. El conjugado de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque -L-M es



, y Zr es el emisor de positrones ^{89}Zr .

4. El conjugado de la reivindicación 1 a 3, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno, dos, o tres residuos de Fórmula (A).

5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque el anticuerpo tiene una propiedad seleccionada del grupo que consiste en:

(a) se une a PD-L1 humana monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (K_D) de 0 a 310 pM según se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37 °C;

(b) se une a la PD-L1 humana monomérica con una K_D de 0 a 180 pM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25 °C;

(c) se une a la PD-L1 humana dimérica con una K_D de 0 a 15 pM según se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37 °C; y

(d) se une a la PD-L1 humana dimérica con una K_D de 8 pM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25 °C.



Resolución N° 5634

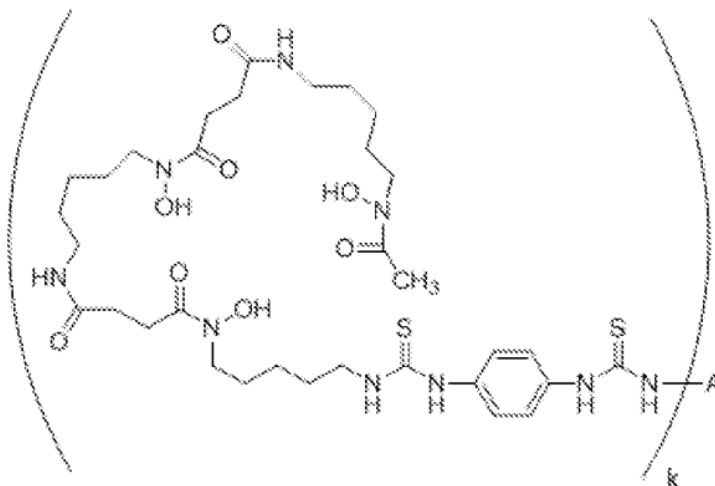
Ref. Expediente N° NC2019/0005842

6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (HCVR)/ región variable de la cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 82/90.

7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende tres CDRs de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en los que el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84; el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86; el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88; el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92; el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94; y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96.

8. Un método *in vitro* para visualizar un tejido que expresa PD-L1, CARACTERIZADO porque comprende administrar el anticuerpo conjugado radiomarcado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 al tejido; y visualizar la expresión de PD-L1 mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

9. Un compuesto de fórmula (III):



CARACTERIZADO porque A es un anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-L1 que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDRs) en una región variable de la cadena pesada (HCVR) establecida en la SEQ ID NO: 82 y tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (LCDR) en una región variable de la cadena ligera (LCVR) establecida en la SEQ ID NO: 90; y k es un número entero de entre 1 a 30.

10. Un conjugado de anticuerpo aislado humano radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada (PD-L1) humano, un resto quelante y un emisor de positrones, en el que:

(i) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84; el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86; el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88; el

