

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **11464**

Ref. Expediente N° NC2020/0013921

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 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2017/0009089, correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP2015/076528 del 13 de noviembre de 2015 titulada “MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA DE TNF”, la cual fue admitida a trámite asignándole el N° NC2020/0013921, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° NC2017/0003212, la cual se beneficia de la fecha de presentación 31 de marzo de 2017 y de la fecha de prioridad 14 de noviembre de 2014 en ella invocada.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 915 el 18 de enero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15382, notificado el 29 de septiembre 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° NC2020/0013921 el 7 de febrero de 2022, 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° NC2020/0013921 el 7 de febrero de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF, que difiere del estado de la técnica más cercano, Müller D. *et al.*, 2008¹, en que dicha molécula comprende: (a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a la proteína de activación de

¹ Müller D. *et al.*, 2008. A novel antibody-4-1BBL fusion protein for targeted costimulation in cancer immunotherapy. *Journal of immunotherapy*, 20081001 Lippincott Williams & Wilkins, US. Vol: 31, Nr: 8, Page(s): 714 – 722. Recuperado desde: 10.1097/CJI.0b013e31818353e9.



Resolución N° 11464

Ref. Expediente N° NC2020/0013921

fibroblastos (FAP), en donde las moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP comprenden cada una un dominio VH que comprende (i) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 7 o SEC ID NO: 100, (ii) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 8 o SEC ID NO: 101, y (iii) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 9 o SEC ID NO: 102, y un dominio VL que comprende (iv) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 10 o SEC ID NO: 103, (v) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 11 o SEC ID NO: 104, y (vi) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 12 o SEC ID NO: 105, (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo y en donde el ectodominio de OX40L comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 53 o SEC ID NO: 54, y (c) un dominio Fc de una molécula de inmunoglobulina G (IgG). 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 combinación de la cadena de ligando dimérico-Fc como que contiene las mutaciones S354C/T366W, la fusión de CH1 monomérico, la cadena dirigida anti-FAP-cadena de Fc de agujeros que contiene las mutaciones Y349C/T366S/L368A/Y407V y la cadena ligera anti-FAP permite la generación de un heterodímero que incluye un ligando de OX40 trimérico y un Fab de unión a FAP ensamblados (Construcción 6.1, Fig. 46C); (ii) la molécula de unión a antígeno de fusión de Fc (kih) de ligando OX40 trimérico separado dirigida a FAP (28H1) (FAPOX40L), pero no el control negativo F, se unió de manera eficaz a células diana que expresan FAP humano. Los valores de CE_{50} de la unión a WM-266-4 FAP fue de [6,9 nM] (Ejemplo 15, Fig. 47A); (iii) la construcción de Fc(kih) de ligando de OX40 dirigido a FAP fue capaz de unirse a células NucLight Red A549 negativas a FAP humano y Ox40 humano. La construcción de Fc(kih) de ligando OX40 dirigido a FAP no mostró unión a células tumorales A549 negativas a OX40 y negativas a FAP. La unión se muestra como intensidad media de fluorescencia (IMF) del fragmento F(ab')₂ de IgG de cabra específico de Fc γ anti-IgG humana marcado con FITC, que se usa como anticuerpo secundario de detección. La IMF se midió mediante citometría de flujo y el valor inicial se corrigió restando la IMF del control de blanco (Ejemplo 15, Fig. 47B); (iv) el FAP-Ox40L fue capaz de unirse a células T CD4 humanas en reposo y activadas. Ox40 no se expresa en células T CD4 en reposo (lado izquierdo). En ausencia de células que expresan Ox40 humano no se observó unión (gráficas de la izquierda). Después de la activación de PBMC humanos Ox40 se regula positivamente en células T CD4+ (lado derecho). FAP-Ox40L se unió a células T CD4 activadas Ox40+. La unión se muestra como intensidad media de fluorescencia (IMF) del fragmento F(ab')₂ de IgG de cabra específico de Fc γ anti-IgG humana marcado con FITC, que se usa como anticuerpo secundario de detección. La IMF se midió mediante citometría de flujo y el valor inicial se corrigió restando la IMF del control de blanco. El eje X muestra la concentración de construcciones de anticuerpo (Fig. 48A); (v) la molécula de unión a antígeno de OX40L humano trimérico separado dirigido a FAP (FAP-OX40L) demuestra la activación de la ruta de señalización de NF κ B en células indicadoras HeLa_hOx40_NF κ B_Luc1. Se muestra la activación con (gráfica de la derecha) o sin (gráfica de la izquierda) reticulación mediante anticuerpo secundario (Ejemplo 15, Fig. 49); (vi) la presencia de células tumorales que expresan FAP aumentó fuertemente la inducción de la activación de luciferasa mediada por NF κ B cuando se añadió FAP-Ox40L. La presencia de FAP presentado en la superficie celular aseguró una mayor reticulación y, por lo tanto, un mejor efecto agonista de FAP-Ox40L después de la adición de un anticuerpo secundario específico de Fc (Ejemplo 15, Fig. 50A); y (vii) la



Resolución N° 11464

Ref. Expediente N° NC2020/0013921

hiper-reticulación de las construcciones FAP-OX40L por las presentes células NIH/3T3-huFAP clon 39 promovió fuertemente la proliferación (véanse las gráficas "Eventos" en la parte superior) y la supervivencia (véanse las gráficas "proliferación" en la parte inferior) en células T CD4 y CD8 humanas estimuladas con TCR. En línea con una menor expresión de OX40 en células T CD8+, el efecto agonista de FAP-OX40L fue menos fuerte en células T CD8+ que en células T CD4+ (Ejemplo 15, Fig. 51). 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° NC2017/0009089 del 5 de septiembre de 2017, tituló la invención como: "MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA DE TNF". Sin embargo, no se acepta porque no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, y de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: "MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-FAP QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO OX40L".

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:

"MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-FAP QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO OX40L"

Clasificación IPC: C07K 14/705, A61K 47/48, C07K 16/46, C12N 15/62, C07K 16/28, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0013921 el 7 de febrero de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Domicilio: GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL, SUIZA.

Inventores: Ekkehard MOESSNER, Peter BRUENKER, Claudia FERRARA KOLLER, Sandra GRAU-RICHARDS, Joerg Thomas REGULA, Christian KLEIN, Maria AMANN, Christina CLAUS, Viktor LEVITSKI y Pablo UMAÑA.

Prioridades N°: 14/11/2014, EP, 14193260.8.
3/09/2015, EP, 15183736.6.
2/10/2015, EP, 15188142.2.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2015/076528 ***Fecha:*** 13 de noviembre de 2015.

Vigente desde: 13 de noviembre de 2015 ***Hasta:*** 13 de noviembre de 2035.



Resolución N° **11464**

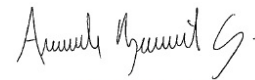
Ref. Expediente N° NC2020/0013921

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 9 de marzo de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.03.10
09:00:46 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF que comprende
 - (a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a la proteína de activación de fibroblastos (FAP), en donde las moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP comprenden cada una un dominio VH que comprende (i) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 7 o SEC ID NO: 100, (ii) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 8 o SEC ID NO: 101, y (iii) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 9 o SEC ID NO: 102, y un dominio VL que comprende (iv) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 10 o SEC ID NO: 103, (v) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 11 o SEC ID NO: 104, y (vi) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 12 o SEC ID NO: 105,
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo y en donde el ectodominio de OX40L comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 53 o SEC ID NO: 54, y
 - (c) un dominio Fc de una molécula de inmunoglobulina G (IgG).
2. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de la reivindicación 1, que comprende
 - (a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP, y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que
 - (i) el primer polipéptido contiene un dominio CH1 o CL y el segundo polipéptido contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en el que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de OX40L o un fragmento del mismo conectado mediante un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido, o
 - (ii) el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 mediante un péptido enlazador y en el que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido, o
 - (iii) el primer polipéptido contiene un dominio VH-CL o VL-CH1 y el segundo



Resolución N° 11464

Ref. Expediente N° NC2020/0013921

polipéptido contiene un dominio VL-CH1 o un dominio VH-CL, respectivamente, donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el CH1 y dominio CL, y en el que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y a VH o VL mediante un enlazador peptídico y en el que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico a VL o VH de dicho polipéptido.

3. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende
 - (a) una o dos moléculas de Fab capaces de unirse específicamente a FAP, y
 - (b) un primer polipéptido que contiene un dominio CH1 o CL y un segundo polipéptido que contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido.
4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la molécula comprende una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP.
5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 16 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 17 o donde el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 106 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 107.
6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.
7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la molécula de unión a antígeno comprende una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, que comprenden ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP, un primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a una segunda cadena pesada o ligera, y un segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho OX40L fusionado en



Resolución N° 11464

Ref. Expediente N° NC2020/0013921

su extremo C-terminal mediante un tercer péptido conector a una segunda cadena ligera o pesada, respectivamente

8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico está fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CH1 que forma parte de una cadena pesada,
y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CL que forma parte de una cadena ligera.
9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico está fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CL que forma parte de una cadena pesada,
y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que forma parte de una cadena ligera.
10. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico está fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio VH que forma parte de una cadena pesada,
y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio VL que forma parte de una cadena ligera.
11. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende
(a) al menos una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP, y
(b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 mediante un enlazador peptídico y en el que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido.
12. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de la reivindicación 9, que comprende dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP.
13. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF



Resolución N° **11464**

Ref. Expediente N° NC2020/0013921

de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende
(a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a un FAP y
(b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 371 o SEC ID NO: 372 y porque el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 53 o SEC ID NO: 54

- 14.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la molécula de unión a antígeno comprende
(i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 17 o
una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:107,
(ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO:355, y
(iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:356.
- 15.** Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno que contiene trímeros de ligandos de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

