

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 74062

Ref. Expediente N° NC2020/0005347

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 28 de abril de 2020 con el N° NC2020/0005347, por PFIZER INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTICUERPOS Y CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO ESPECÍFICOS PARA CD123 Y USOS DE LOS MISMOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2018/058013 del 16 de octubre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 892 el 15 de mayo de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7945 de 25 de mayo de 2022, 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 presentó junto a la respuesta radicada bajo el N° NC2020/0005347 el 7 de octubre de 2022 nuevas reivindicaciones 1 a 36 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 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0005347 el 7 de octubre de 2022 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123 (18G3) y a un conjugado de anticuerpo –fármaco que comprende dicho anti-CD123, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2017/004026, en las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) del anti-CD123 reclamado en la presente invención.

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) el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que comprende el anticuerpo anti-CD123 (18G3) conjugado a CPI (dímero de ciclopropilpirroloindolina) con un enlazador de AcLysValCitPABC fue citotóxico para las células AML (leucemia mieloide aguda) y es más citotóxico que un CPI no específico (Neg8.8-CPI) (Ejemplo 1, Tabla 5); (ii) el ADC de CD123-18G3 conjugado con iPr-caliqueamicina o CTI (glucurónido) es activo e induce la muerte celular en líneas

Resolución N° 74062

Ref. Expediente N° NC2020/0005347

celulares de cáncer que expresan CD123, pero es inactivo en células que no expresan CD123. Esto demuestra la potencia y especificidad de dicho ADC (Ejemplo 1, Tablas 6 y 7); (iii) el anticuerpo anti-CD123 (18G3) no bloqueó la fosforilación de la proteína STAT5 mediada por la IL-3. Además, la citotoxicidad del conjugado CD123-18G3-CPI se mantuvo en presencia de IL-3 (Ejemplo 2, Tabla 8); (iv) el conjugado CD123-18G3-CPI inhibió el crecimiento de los tumores de xenoinjerto MOLM13 de AML demostrando su eficacia *in vivo* (Ejemplo 3, Tablas 9 a 11); (v) el conjugado CD123-18G3-CPI inhibió el crecimiento de los tumores de xenoinjerto MV4-11 de AML demostrando su eficacia *in vivo* (Ejemplo 3, Tablas 12 y 13); y (vi) el conjugado CD123-18G3-CPI induce la regresión tumoral e inhibe el avance de AML, además, prolonga la supervivencia global de ratones que portan tumores de una manera dependiente de la dosis en un modelo que ilustra la eficacia del ADC de CD123 *in vivo* utilizando xenoinjertos diseminados derivados del AML del paciente (PDX de AML) (Ejemplo 4, Tablas 14 y 15, Figs. 2 y 3).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 36 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0005347 el 7 de octubre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPOS Y CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO ESPECÍFICOS PARA CD123”.

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

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 Y CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO ESPECÍFICOS PARA CD123”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 47/00, C07F 9/6561, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0005347 el 7 de octubre de 2022, de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titular: PFIZER INC.

Dirección: 235 EAST 42ND STREET, NEW YORK 10017, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Manoj Baburao CHARATI, Yoon-Chi HAN, Nicole Melissa PICHÉ-NICHOLAS, Madan KATRAGADDA y Lawrence Nathan TUMEY.

Prioridad N°: 27/10/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/577,922.

Solicitud internacional N°: PCT/IB2018/058013 **Fecha:** 16 de octubre de 2018.

Vigente desde: 16 de octubre de 2018 **Hasta:** 16 de octubre de 2038.

Resolución N° 74062

Ref. Expediente N° NC2020/0005347

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 PFIZER 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 24 de octubre de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.10.24
09:02:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 74062

Ref. Expediente N° NC2020/0005347

ANEXO No. 1**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.
2. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende (i) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, (ii) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y (iii) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende (i) una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, (ii) una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y (iii) una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.
3. El anticuerpo de la Reivindicación 2, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.
4. El anticuerpo de la Reivindicación 2, en donde el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.
5. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD123, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada producida por el vector de expresión con el No. de acceso ATCC PTA-124283 y una región variable de cadena ligera producida por el vector de expresión con el No. de acceso ATCC PTA-124284.
6. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo comprende una etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo diseñada en un sitio específico.
7. El anticuerpo de la Reivindicación 6, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de Q, LQG, LLQGG (SEQ ID NO: 77), LLQG (SEQ ID NO: 78), LSLSQG (SEQ ID NO: 79), GGGLLQGG (SEQ ID NO: 80), GLLQG (SEQ ID NO: 81), LLQ, GSPLAQSHGG (SEQ ID NO: 82), GLLQGGG (SEQ ID NO: 83), GLLQGG (SEQ ID NO: 84), GLLQ (SEQ ID NO: 85), LLQLLQGA (SEQ ID NO: 86), LLQGA (SEQ ID NO: 87), LLQYQGA (SEQ ID NO: 88), LLQGSG (SEQ ID NO: 89), LLQYQG (SEQ ID NO: 90), LLQLLQG (SEQ ID NO: 91), SLLQG (SEQ ID NO: 92), LLQLQ (SEQ ID NO: 93), LLQLLQ (SEQ ID NO: 94), LLQGR (SEQ ID NO: 95), LLQGPP (SEQ ID NO: 96), LLQGPA (SEQ ID NO: 97), GGLLQGPP (SEQ ID NO: 98), GGLLQGA (SEQ ID NO: 99), LLQGPGK (SEQ ID NO: 100), LLQGPG (SEQ ID NO: 101), LLQGP (SEQ ID NO: 102), LLQP (SEQ ID NO: 103), LLQPGK (SEQ ID NO: 104), LLQAPGK (SEQ ID NO: 105), LLQGAPG (SEQ ID NO: 106), LLQGAP (SEQ ID NO: 107) y LLQLQG (SEQ ID NO: 108).
8. El anticuerpo de la Reivindicación 6, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo es LLQG (SEQ ID NO: 78).

Resolución N° 74062

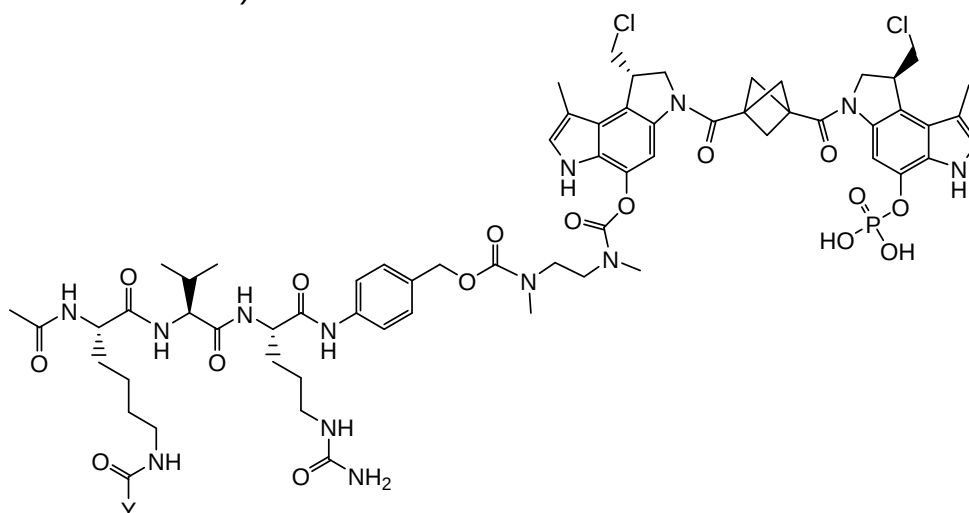
Ref. Expediente N° NC2020/0005347

9. El anticuerpo de la Reivindicación 7 u 8, en donde el anticuerpo además comprende una modificación de aminoácidos de lisina a arginina en la posición 222, 340 o 370.
10. El anticuerpo de la Reivindicación 9, en donde la modificación de aminoácidos es K222R.
11. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo comprende un enlazador.
12. El anticuerpo de la Reivindicación 11, en donde el enlazador es un enlazador escindible.
13. El anticuerpo de la Reivindicación 11 o 12, en donde el enlazador se selecciona del grupo que consiste de Ac-Lys-Gly (acetil-lisina-glicina), ácido aminocaproico, Ac-Lys-β-Ala (acetil-lisina-β-alanina), amino-PEG2 (polietilenglicol)-C2, amino-PEG3-C2, amino-PEG6-C2, Ac-Lys-Val-Cit-PABC (acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo), amino-PEG6-C2-Val-Cit-PABC, aminocaproil-Val-Cit-PABC, [(3R,5R)-1-{3-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]propanoil}piperidin-3,5-diil]bis-Val-Cit-PABC, [(3S,5S)-1-{3-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]propanoil}piperidin-3,5-diil]bis-Val-Cit-PABC, putrescina y Ac-Lys-putrescina.
14. El anticuerpo de la Reivindicación 13, en donde el enlazador es Ac-Lys-Val-Cit-PABC (acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo).
15. Un conjugado del anticuerpo que contiene el enlazador de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, en donde el enlazador está conjugado con un agente seleccionado del grupo que consiste de un agente citotóxico, un agente inmunomodulador, un agente de formación de imágenes, una proteína terapéutica, un biopolímero y un oligonucleótido
16. El conjugado de la Reivindicación 15, en donde el agente citotóxico se selecciona del grupo que consiste de una antraciclina, una auristatina, una campotecina, una combretastatina, un dímero CBI, un dímero de ciclopropilpirroloindolina (CPI), un dímero CTI, una dolastatina, una duocarmicina, una enediina, una geldanamicina, un dímero de indolin-benzodiazepina, una maitansina, una puromicina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, un taxano, un alcaloide de vinca, una tubulisina, una hemiasterlina, una espliceostatina, una pladienolida y estereoisómeros, isósteres, análogos o derivados de los mismos.
17. El conjugado de la Reivindicación 15 o 16, en donde el agente citotóxico es un dímero CPI.
18. El conjugado de la Reivindicación 17, en donde el dímero CPI es $C_{31}H_{31}Cl_2N_4O_7P$ o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye $C_{31}H_{31}Cl_2N_4O_7P \cdot C_2HF_3O_2$.
19. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 17, en donde el conjugado comprende la fórmula: anticuerpo-(etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo)-(enlazador)-(agente citotóxico).
20. El conjugado de la Reivindicación 19, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo comprende una secuencia de aminoácidos LLQG (SEQ ID NO: 78) y en donde el enlazador comprende acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo.

Resolución N° 74062

Ref. Expediente N° NC2020/0005347

21. El conjugado de la Reivindicación 19 o 20, en donde la etiqueta que contiene glutamina donadora de acilo se inserta en el anticuerpo en la posición E294-N297.
22. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 21, en donde el conjugado comprende una sustitución de aminoácidos de lisina a arginina en la posición 222 del anticuerpo, de acuerdo con la numeración del índice EU de Kabat.
23. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 o el conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 22 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
24. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14.
25. Un vector que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 24.
26. Una célula huésped aislada que produce de forma recombinante el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14.
27. Un método para producir un anticuerpo, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 26 bajo condiciones que resultan en la producción del anticuerpo y aislar el anticuerpo de la célula huésped o cultivo.
28. Un método para conjugar el anticuerpo de la Reivindicación 1 o 2, a AcLysValCitPABC-DMAE-CO_CPI-000638314 (AcLysPABC-CPI-8314) que comprende:
 - preparar una composición que comprende el anticuerpo y AcLysPABC-CPI-8314 en una solución amortiguadora que comprende KPO_4 de 30 a 100 mM y NaCl de 150 a 200 mM;
 - agregar transglutaminasa bacteriana a la composición; e
 - incubar la composición para permitir la conjugación del anticuerpo al AcLysPABC-CPI-8314,
 - en donde la estructura de AcLysValCitPABC-DMAE-CO_CPI-000638314 (AcLysPABC-CPI-8314) es:



29. El método de la Reivindicación 28, en donde el pH de la composición es de 7.
30. El método de la Reivindicación 28 o 29, en donde la composición comprende de 0.5 a 2 unidades (U) de transglutaminasa bacteriana por mg de anticuerpo.

Resolución N° 74062

Ref. Expediente N° NC2020/0005347

31. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 30, en donde la composición comprende 1 U de transglutaminasa bacteriana por mg de anticuerpo.
32. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 31, en donde el AcLysPABC-CPI-8314 está presente en un exceso molar de 10 veces para el anticuerpo.
33. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 32, en donde la composición se incubaba a 25°C durante la noche con mezclado continuo.
34. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 33, en donde la composición además comprende sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 7.5% (v/v).
35. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 34, en donde la solución reguladora comprende KPO_4 30 mM y NaCl 150 mM.
36. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 34, en donde la solución reguladora comprende KPO_4 100 mM y NaCl 200 mM.