

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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 1 de julio de 2021 con el N° NC2021/0008696, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MOLÉCULAS AGONISTAS DE UNIÓN AL ANTÍGENO CD28 QUE ACTÚAN SOBRE EL TUMOR”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/086143 del 19 de diciembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 933 el 19 de julio de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En primer lugar, el opositor afirma que: *“Las reivindicaciones comprendidas entre los numerales 1 - 48 carecen de concisión*

Las reivindicaciones mencionan el efecto técnico base de la invención junto con los componentes a utilizar para dicha composición como lo son las secuencias de aminoácidos, regiones determinantes de complementariedad (CDR), regiones variables (VL), dominios de fragmentos cristalizables (Fc) entre otros.

1. Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprende:

a. un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD28 (...).

Las reivindicaciones que van desde la 1 a la 48 carecen de claridad y concisión teniendo en cuenta lo siguiente:

a. No hay claridad ni concisión en cuanto a las sustancias diana en las cuales la invención tendrá el efecto técnico debido a que se hace mención de sustancias como (CD28, CD79b, BCMA, GPRC5D, TBPG, CD38, HER3, EpCAM, FAP, CEA, entre otros), ocasionando el desconocimiento teórico de cada una de estas y de la selección de alguna de estas sustancias para la invención.

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

b. No hay concisión en cuanto a la selección de las secuencias de aminoácidos para las cadenas pesadas y ligeras correspondientes a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) y las regiones variables (VL). La no selección adecuada de las secuencias de aminoácidos abre la posibilidad de diferentes funcionalidades biológicas.

c. No hay claridad en la definición de algunos términos y expresiones tales como "molécula biespecífica", la cual podría incluir una gran variedad de sustancias que cumplen el efecto técnico mencionado por el solicitante y "una o más sustituciones de aminoácidos" ya que no se encuentra soportado en la descripción de la solicitud cuales son las sustituciones seleccionadas para llevar a cabo la invención.

d. En conexión con el punto anterior, las moléculas biespecíficas pueden comprender las mismas estructuras y características técnicas de anticuerpos del Estado de la Técnica tales como rituximab, trastuzumab, o cetuximab, entre muchos otros, que cumplen la misma función, por lo que tal referencia es amplia y agrupa compuestos conocidos y muy distintos entre si (SIC)".

Continúa el opositor manifestando que: "Las reivindicaciones 49 - 50 incurren en una falta de claridad

Las reivindicaciones 49-50 mencionan el uso de polinucleótidos que influyen en la codificación de la molécula biespecífica. Por otra parte, se menciona la utilización de vectores de expresión que contienen los polinucleótidos anteriormente mencionados.

49. Uno o más polinucleótidos aislados que codifican la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48.

50. Uno o más vectores, en particular, vectores de expresión, que comprenden el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 49 (...)"

Adicionalmente, el opositor indica que: "Las reivindicaciones 54-63 establecen una composición para el tratamiento de una enfermedad,

Las reclamaciones comprendidas entre los numerales 54-63 mencionan el uso de un compuesto farmacéutico que comprende la molécula biespecífica para su uso como medicamento para una enfermedad y la utilización de este en combinación con otros agentes terapéuticos, veamos:

55. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 54 para su uso en el tratamiento del cáncer.

58. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 para su uso en el tratamiento del cáncer (...)"

Por otro lado, el opositor menciona con relación a la novedad y el nivel inventivo de la solicitud que: "A continuación, se relacionan los documentos considerados relevantes en el análisis del Estado de la Técnica con los cuales se evidencia la carencia de novedad y/o nivel inventivo

1. La publicación de patente WO/2018/114754, titulado "Combination Therapy with Targeted 4-1bb (Cd137) Agonists", de la compañía F. Hoffmann-La Roche AG. & Hoffmann-La Roche Inc.; publicado el 28 de junio de 2018.

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

2. La publicación de patente WO/2018/114748, titulado "Combination Therapy of Anti-CD20/Anti-CD3 Bispecific Antibodies and 4-1BB (CD137) Agonists", de la compañía F. Hoffmann-La Roche AG. & Hoffmann-La Roche Inc.; publicado el 26 de junio de 2018.

3. La publicación de patente WO/2018/177967, titulado "Improved Antigen Binding Receptor Formats", de la compañía F. Hoffmann-La Roche AG. & Hoffmann-La Roche Inc.; publicado el 04 de octubre de 2018 (...).

Por otro lado, el opositor menciona que: "Lo revelado por el documento WO2018/114754 (Bacac et al. 2018) anticipaba la materia reivindicada en la presente solicitud

Teniendo en cuenta los datos proporcionados por las reivindicaciones y descripción de la solicitud y el documento del estado de la técnica WO2018/114754 se obtiene que la reivindicación 1 establece una molécula de unión a CD28 junto con otras características estructurales, las cuales son mencionadas y caracterizadas en la descripción y posteriormente encontrado en el estado de la técnica como se muestra a continuación (...).

Adicionalmente, el opositor indica que: "Las reivindicaciones 1 a 45 parecen carecer de actividad inventiva por las siguientes razones:

Los documentos WO2018/177967 y WO2018/177966, tomados individualmente, se consideran el estado de la técnica más cercano al objeto de las reivindicaciones 1 a 45.

En vista del hecho de que las moléculas de unión al antígeno de WO2018/177967 (Descripción- pág. 02) y WO2018/177966 (Descripción- pág. 03), tomadas individualmente, permiten la unión tanto a CD28 como a un antígeno asociado a un tumor, el objeto de las reivindicaciones 1-45 difiere del contenido de WO2018/177967 y WO2018/177966, tomado individualmente por el formato de dicha molécula de unión a antígeno (...).

Finaliza el opositor indicando que: "De tal forma, la argumentación anteriormente mencionada y descrita permite concluir que el objeto de las reivindicaciones presentadas en la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por todo lo anterior, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene".

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En primer lugar, el solicitante afirma que: "(...) es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al actualmente presentado, y se resume de la siguiente manera:

- Nueva reivindicación 1: dirigida a una molécula biespecífica agonista de unión a CD28 que comprende un fragmento Fab que se une a CD28, un fragmento Fab que se une a DC19 y un dominio FC de subclase IgG1 humana. Esta reivindicación encuentra soporte en las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas, y en las páginas 24, 25, 91, 107, 139, 142 y 145 de la descripción.

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

- *Nuevas reivindicaciones 2 a 6: dirigidas a realizaciones particulares de la molécula de unión a DC28 de la nueva reivindicación 1, encuentran soporte en las páginas 142, 145 y 148 de la descripción.*
- *Nuevas reivindicaciones 7 a 11: corresponden a las reivindicaciones 49 a 52 y 54 actualmente presentadas (...).*

Continúa el solicitante manifestando que: *“La presente invención describe moléculas biespecíficas agonistas de unión al antígeno CD28, que comprenden un fragmento de unión a CD28, otro fragmento de unión a CD19 y un dominio Fc, caracterizados por medio de las correspondientes secuencias de aminoácidos. En este sentido, la nueva reivindicación 1 recita:*

“Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprende

- (a) un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 que comprende*
- (i) una región variable de cadena pesada (VHCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera (VLCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, o*
 - (ii) una región variable de cadena pesada (VHCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una región variable de cadena ligera (VLCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, o*
 - (iii) una región variable de cadena pesada (VHCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera (VLCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (...).*

Por otro lado, el solicitante menciona que: **“6. CON RELACIÓN A LA MATERIA NO PATENTABLE**

El opositor señala que “Las reclamaciones comprendidas entre los numerales 54-63 mencionan el uso de un compuesto farmacéutico que comprende la molécula biespecífica para su uso como medicamento para una enfermedad y la utilización de este en combinación con otros agentes terapéuticos”.

En este sentido, por favor note que la actual reivindicación 54 reclama una composición farmacéutica, la cual es patentable según los lineamientos de esa Oficina y la Decisión 486 de 200.

Adicionalmente, la materia las actuales reivindicaciones 55 a 63 no está incluida en el nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que no existe ninguna referencia a materia exceptuada de patentabilidad. Así, dicho nuevo capítulo se refiere únicamente a materia susceptible de patentabilidad de acuerdo con la Decisión 486 de 2000”.

Adicionalmente, el solicitante menciona que: **“7. CON RELACIÓN A LA CLARIDAD, CONCISIÓN Y SUSTENTO DE LA SOLICITUD DE PATENTE.**

En este aspecto, el opositor hace los siguientes señalamientos respecto a las reivindicaciones 1 a 48:

- *“No hay claridad ni concisión en cuanto a las sustancias diana en las cuales la invención tendrá el efecto técnico debido a que se hace mención de sustancias como (CD28,*

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

CD79b, BCMA, GPRC5D, TBPG, CD38, HER3, EpCAM, FAP, CEA, Página 4 de 14 entre otros), ocasionando el desconocimiento teórico de cada una de estas y de la selección de alguna de estas sustancias para la invención”

Frente a este señalamiento, por favor note que el preámbulo de la nueva reivindicación 1 dice “Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28”. Así, el nuevo capítulo (SIC) reivindicatorio es claro y conciso en lo referente a la sustancia diana sobre la cual actúa la molécula reclamada (...).”

Aunado a lo anterior, el solicitante menciona que: “8. CON RELACION A LA NOVEDAD DE LA SOLICITUD

El opositor asegura que el documento WO2018/114754 (de ahora en adelante D1) divulga una molécula agonista CD28 que participa en la estimulación de células T, que puede unirse a células cancerosas o tumores, y las sustituciones de aminoácidos en los dominios Fc. Siendo así, el opositor concluye que WO2018/114754 anticipa todas las características técnicas reclamadas en la reivindicación 1 actualmente presentada.

Frente a este señalamiento, me permito señalar que tras la atenta lectura de D1, resulta evidente que este se relaciona a la combinación de agonistas de 4-1BB (CD137), particularmente un trímero 4-1BBL que contiene moléculas de unión a antígeno. Sin embargo, contrario a lo afirmado por el opositor, D1 no divulga ninguna molécula que comprenda un anticuerpo anti-CD28, mucho menos las secuencias particulares que se reclaman en la nueva reivindicación 1 (...).”

Por otra parte, el solicitante menciona que: “9. CON RELACIÓN AL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.

Finalmente, el opositor afirma que la solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1, WO2018/177967 (de ahora en adelante D2), WO2018/177966 (de ahora en adelante D3) y WO2018/114748 (de ahora en adelante D4).

Primeramente, el Opositor argumenta que D2 y D3, tomados individualmente, son el arte previo mas (SIC) cercano a la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 45, pues se refieren a receptores de unión a antígeno que pueden unirse a un antígeno tumoral (D2) y a dominios Fc mutados (D3). En este sentido, expone que las moléculas de unión de D2 y D3 permiten la unión a CD28 y a un antígeno asociado a un tumor, y que la diferencia de las moléculas del estado del arte y el objeto de las reivindicaciones 1 a 45 es el formato de la molécula de unión (...).

Frente a los anteriores señalamientos, me permito afirmar que los documentos citados por el opositor, solos o en combinación, no proporcionan enseñanzas suficientes para llegar de manera obvia a la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Para empezar, el verdadero problema que se resuelve con la presente invención es proporcionar una molécula activadora de células T con propiedades, como la estabilidad farmacéutica, y procesos de obtención similares a los de un anticuerpo convencional, pero que supere los problemas de seguridad que se obtienen con un anticuerpo anti-CD28 convencional.

Las moléculas de unión a antígeno biespecíficas de la presente invención se caracterizan por la unión monovalente a CD28, de modo que se puede prevenir la hiperagrupación y

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

la actividad superagonista que se observa con el anticuerpo convencional anti-CD28 TGN1412. Los nuevos dominios de unión al antígeno anti-CD28 que ahora se reivindican tienen además una menor afinidad de unión a CD28 (ver el Ejemplo 5, Figura 16), reduciendo la unión a las células T recirculantes y el potencial efecto sumidero (...).

Finaliza el solicitante indicando que: “Por lo tanto, D2 y D3 describen un acercamiento terapéutico diferente, el cual no se relaciona con anticuerpos biespecíficos. Así, estos documentos no ofrecen ninguna guía o motivación para producir un anticuerpo agonista de CD28, por lo que no son adecuados para demeritar el nivel inventivo de esta invención, ya sea solos o combinados con D1 y/o D4, los cuales se relacionan con moléculas de unión a antígeno que contienen trímero 4-1BBL que comprenden un dominio de unión a antígeno que se une a un antígeno de tumoral, o a la combinación de moléculas de unión a antígeno que contienen trímero 4-1BBL con anticuerpos anti-CD20/anti-CD3.

En vista de todo lo anteriormente expuesto, es claro que el objeto de la presente invención no ha sido revelado ni anticipado de ninguna manera por el arte previo, por lo que la solicitud en estudio cumple a cabalidad el requerimiento de nivel inventivo tal como es exigido por la Decisión Andina 486 de 2000 y, por lo tanto, resulta infundada la oposición que en este sentido presentó el Doctor Reyes Villamizar”.

Respuesta de la Oficina

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar con relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024), que la materia reclamada en la reivindicación independiente de producto 1, es decir, una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 se encuentra definida en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, dado que, se incorporan las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) específicas que caracterizan (i) un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28; y (ii) un dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19. Además, se menciona que el dominio Fc está compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que son de la subclase IgG1 humana y que comprenden las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat). Por otro lado, esta Oficina se permite recordarle al opositor que el requisito de concisión contemplado en el Art. 30 de la Decisión 486, hace referencia a la necesidad de evitar un excesivo número de reivindicaciones independientes que reclamen la misma materia dentro de la misma categoría inventiva (producto o proceso) y, a evitar una excesiva complejidad de las reivindicaciones que, impidan que terceros no puedan ver claramente cuál es el alcance de las reivindicaciones por el excesivo número y complejidad de estas. En el caso particular, existe una única reivindicación independiente de producto que define la materia reclamada en términos de las características técnicas esenciales establecidas por esta Oficina, y por consiguiente se cumple a cabalidad con lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486.

Con relación al argumento del opositor según el cual “La descripción ni las reivindicaciones de la solicitud especifican adecuadamente el número ni la naturaleza de los polinucleótidos que codifican la molécula biespecífica. Igualmente sucede con los vectores de expresión cuya cantidad y características no son divulgadas, por lo tanto, las reivindicaciones incurren en una falta de claridad”, esta Oficina se permite aclarar que las reivindicaciones de producto 6 y 7 modificadas (Radicado N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024), que reclaman “uno o más polinucleótidos” y “uno o más vectores”, son

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

totalmente claras, en razón a que, son reivindicaciones dependientes que incluyen todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales de la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 reclamada en la reivindicación independiente de producto. En este punto, cabe resaltar que a pesar de que dichas reivindicaciones no mencionan las secuencias de polinucleótidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) que codifican dicha molécula, es evidente que debido a que el código genético es degenerado existe un número limitado de codones que codificarán la estructura aminoácida del anticuerpo biespecífico de la invención. Además, para la producción recombinante de las moléculas de la invención se puede aislar, en principio, un primer polinucleótido que codifica, por ejemplo, el fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 e introducirse en un primer vector de expresión para una clonación y/o expresión adicional en una célula huésped; luego se puede aislar un segundo polinucleótido que codifica un dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19 e introducirse en un segundo vector de expresión para una clonación y/o expresión adicional en una célula huésped; y, finalmente se podría aislar el polinucleótido completo que codifica el anticuerpo biespecífico CD28/CD19 e introducirse en un tercer vector de expresión para una clonación y/o expresión adicional en una célula huésped. Por consiguiente, el reclamar *“uno o más polinucleótidos”* y *“uno o más vectores”*, son modalidades convencionales, propias del que hacer del campo técnico, que se emplean ampliamente en la producción recombinante de moléculas de unión a antígenos de interés. Así las cosas, las nuevas reivindicaciones 6 y 7 cumplen a cabalidad con lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, esta Oficina se permite aclarar que las moléculas biespecíficas agonistas de unión al antígeno CD28 reclamadas, se encuentran descritas de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva, por lo que, pueden ser entendidas y ejecutadas por la persona capacitada en la técnica.

Adicionalmente, esta Oficina se permite manifestar con relación a lo indicado por el opositor en cuanto a la presencia de reivindicaciones referentes a métodos de tratamiento de una enfermedad, que el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024), no contiene materia considerada como exceptuada de patentabilidad según lo establecido en el Art. 20 literal d) de la Decisión.

Con respecto al incumplimiento de los requisitos de patentabilidad relacionados con la novedad y el nivel inventivo de la solicitud, esta Oficina se permite manifestar que las anterioridades citadas por el opositor, que corresponden a los documentos WO/2018/114754, WO/2018/114748, WO/2018/177967 y WO/2018/177966, no desvirtúan la patentabilidad de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024). En este sentido, esta Oficina aclara que el documento WO/2018/114754 divulga terapias combinadas que emplean anticuerpos biespecíficos anti-CD3 dirigidos a tumores y agonistas de 4-1BB (CD137), en particular moléculas de unión a antígeno que contienen un trímero 4-1BBL (Resumen). Sin embargo, contrario a lo afirmado por el opositor, dicha anterioridad, no hace mención alguna a un anticuerpo que se una específicamente al antígeno CD28, ni mucho menos se relaciona con una molécula biespecífica que comprenda un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 y un dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19. Con relación al documento WO/2018/114748 este divulga terapias combinadas que emplean anticuerpos biespecíficos anti-CD20/anti-CD3 y agonistas 4-1BB (CD137), en particular un trímero 4-1BBL que contiene moléculas de unión al antígeno (Resumen); el documento WO/2018/177967 divulga un receptor de unión a antígeno que comprende un dominio transmembrana de anclaje y un dominio

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

extracelular que comprende un resto de unión a antígeno, en el que el resto de unión a antígeno es un Fab, crossFab o un scFab, en el que el dominio transmembrana de anclaje es un dominio transmembrana seleccionado del grupo que consiste en CD8, CD3z, FCGR3A, NKG2D, CD27, CD28, CD137, OX40, ICOS, el dominio transmembrana DAP10 o DAP 12 o un fragmento del mismo (Página 162, Reivs.1 y 2); y, el documento WO/2018/177966 divulga un receptor de unión a antígeno que comprende un dominio transmembrana de anclaje y un dominio extracelular que comprende un resto de unión a antígeno, en el que el resto de unión a antígeno es capaz de unirse específicamente a un dominio Fc de un fragmento mutado pero no es capaz de unirse específicamente a un dominio Fc parental no mutado, en el que el dominio Fc mutado comprende al menos una sustitución de aminoácido en comparación con el dominio Fc parental no mutado, en donde, el resto de unión a antígeno es un scFv, un Fab, un crossFab o un scFab; y el dominio transmembrana de anclaje en particular es el dominio transmembrana CD28 o un fragmento del mismo (Página 163, Reivs. 1 a 4). No obstante, esta Oficina aclara que ninguna de las mencionadas anterioridades sugiere una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprende (a) un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28; (b) un dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19; y (c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que son de la subclase IgG1 humana y que comprenden las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat), en donde dicha molécula comprende las secuencias de aminoácidos específicas mencionadas en la nueva reivindicación independiente de producto. Por consiguiente, el objeto reivindicado, cumple con el requisito de novedad a la luz de las enseñanzas de dichas anterioridades.

Por otro lado, esta Oficina se permite manifestar que las moléculas biespecíficas agonistas de unión al antígeno CD28 desarrolladas en la presente solicitud, demuestran efectos técnicos inesperados que no podrían derivarse, bajo ninguna circunstancia, de forma obvia a partir de la combinación de las enseñanzas divulgadas en las publicaciones citadas por el opositor. En este sentido, esta Oficina desea resaltar que el producto reclamado comprende los siguientes efectos técnicos: (i) los anticuerpos biespecíficos agonistas contra CD19-CD28 se unieran a CD19 humano, así como a CD28 humano en células CHOK1-CD28 y Nalm6 de una manera dependiente de la concentración. En particular los valores de EC_{50} (nM) para la unión a CD28 son 232 (Molécula CD19-CD28 v8/ P1AF0175), 15.55 (Molécula CD19-CD28 v15/ P1AE9040) y 6.65 (Molécula CD19-CD28 v29/ P1AE8002); los valores de EC_{50} (nM) para la unión a CD19 son 0.2324 (Molécula CD19-CD28 v8/ P1AF0175), 0.416 (Molécula CD19-CD28 v15/ P1AE9040) y 0.2742 (Molécula CD19-CD28 v29/ P1AE8002) (Ejemplo 20, Tablas 42 y 43, Figs. 44A y 44B); (ii) los anticuerpos biespecíficos agonistas contra CD19-CD28 (Moléculas CD19-CD28 v8, CD19-CD28 v15 y CD19-CD28 v29) son funcionales *in vitro* y capaces de aumentar la activación de linfocitos T mediada por CD20-TCB de una manera dependiente de la concentración (Ejemplo 21, Fig. 46); (iii) los anticuerpos biespecíficos agonistas contra CD19-CD28 (Moléculas CD19-CD28 v8 y CD19-CD28 v15) fueron capaces de inhibir el crecimiento tumoral *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de células NALM6 humanas en ratones humanizados. La molécula CD19-CD28 v8 indujo una inhibición del crecimiento tumoral más fuerte en comparación con la molécula CD19-CD28 v15 (Ejemplo 22, Figs. 51A, B y D). En consecuencia, la materia reclamada en la presente invención, cumple con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las anterioridades citadas por el opositor.

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16671 de 11 de octubre de 2023, 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° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 11 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 el presente caso las reivindicaciones 1 a 11 incluidas en el radicado N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024 superan las objeciones del Artículo 30 de la Decisión 486 por falta de claridad en las reivindicaciones, las cuales fueron requeridas mediante Oficio N° 16671 de 11 de octubre de 2023, dado que, se ha limitado la materia reclamada a las molécula biespecíficas agonistas de unión al antígeno CD28 denominadas (i) molécula 18A: CD19 (8B8-2B11) - CD28 (SA_v29) 1+1; (ii) molécula 18B: CD19 (8B8-2B11) - CD28 (SA_v15) 1+1; y (iii) molécula 18C: CD19 (8B8-2B11) - CD28 (SA_v8) 1+1; que se encuentran definidas en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir, mencionando la estructura aminoácida que caracteriza el fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 y el dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19. Además, se indica que el dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad comprende las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat). Así mismo, se superan las objeciones de Artículo 28 de la decisión 486 por falta de suficiencia en la descripción, puesto que, las moléculas biespecíficas agonistas de unión al antígeno CD28 reclamadas, se encuentran descritas de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva, por lo que, pueden ser entendidas y ejecutadas por la persona capacitada en la técnica.

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 11 incluidas en el radicado N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28, que difiere del estado de la técnica más cercano, US2015119555 en el formato de la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la invención el cual comprende un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprende las mutaciones de aminoácidos L234A y P329G (numeración según el índice Kabat EU); y en las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios de unión a los antígenos CD28 y CD19.

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) los anticuerpos biespecíficos agonistas contra CD19-CD28 se unieron a CD19 humano, así como a CD28 humano en células CHOk1-CD28 y Nalm6 de una manera dependiente de la concentración. En particular, los valores de EC₅₀ (nM) para la unión a CD28 son 232 (Molécula CD19-CD28 v8/ P1AF0175), 15.55 (Molécula CD19-CD28 v15/ P1AE9040) y

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

6.65 (Molécula CD19-CD28 v29/ P1AE8002); los valores de EC_{50} (nM) para la unión a CD19 son 0.2324 (Molécula CD19-CD28 v8/ P1AF0175), 0.416 (Molécula CD19-CD28 v15/ P1AE9040) y 0.2742 (Molécula CD19-CD28 v29/ P1AE8002) (Ejemplo 20, Tablas 42 y 43, Figs. 44A y 44B); (ii) los anticuerpos biespecíficos agonistas contra CD19-CD28 (Moléculas CD19-CD28 v8, CD19-CD28 v15 y CD19-CD28 v29) son funcionales *in vitro* y capaces de aumentar la activación de linfocitos T mediada por CD20-TCB de una manera dependiente de la concentración (Ejemplo 21, Fig. 46); (iii) los anticuerpos biespecíficos agonistas contra CD19-CD28 (Moléculas CD19-CD28 v8 y CD19-CD28 v15) fueron capaces de inhibir el crecimiento tumoral *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de células NALM6 humanas en ratones humanizados. La molécula CD19-CD28 v8 indujo una inhibición del crecimiento tumoral más fuerte en comparación con la molécula CD19-CD28 v15 (Ejemplo 22, Figs. 51A, B y D).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 11 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° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “**MOLÉCULA BIESPECÍFICA AGONISTA DE UNIÓN AL ANTÍGENO CD28 Y AL ANTÍGENO CD19**”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: 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:

“MOLÉCULA BIESPECÍFICA AGONISTA DE UNIÓN AL ANTÍGENO CD28 Y AL ANTÍGENO CD19”

Clasificación IPC: C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/40, A61P 35/00.

Reivindicaciones: 1 a 11 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0008696 el 23 de febrero de 2024, de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Dirección: GRENZACHERSTRASSE 124, 4070 BASEL, SUIZA.

Inventores: Pablo UMAÑA, Christian KLEIN, Ekkehard MOESSNER, Johannes SAM, Ralf HOSSE, Tanja FAUTI, Stephan GASSER, Guy GEORGES, Jenny Tosca THOM, Jean-Baptiste Pierre VALLIER y Thomas HOFER.

Prioridades N°: 21/12/2018, EP, 18215121.7.

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

23/07/2019, EP, 19187709.1.

06/09/2019, EP, 19196006.1.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2019/086143 **Fecha:** 19 de diciembre de 2019.

Vigente desde: 19 de diciembre de 2019

Hasta: 19 de diciembre de 2039

ARTÍCULO 3: 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 4: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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 31 de julio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.07.31
23:02:55 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

ANEXO N° 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprende
 - (a) un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 que comprende
 - (i) una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, o
 - (ii) una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, o
 - (iii) una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27,
 - (b) un dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19 que comprende
 - (i) una región variable de cadena pesada (V_H CD19) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 y una región variable de cadena ligera (V_L CD19) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 413, y
 - (c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que son de la subclase IgG1 humana y que comprenden las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).
2. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fragmento Fab capaz de unirse específicamente a CD28 comprende una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54.
3. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la reivindicación 1, en la que el fragmento Fab capaz de unirse específicamente a CD28 comprende una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53.
4. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la reivindicación 1 que comprende una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 431.
5. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la reivindicación

Resolución N° 43382

Ref. Expediente N° NC2021/0008696

- 1 que comprende una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121, una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:430 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:431.
6. Uno o más polinucleótidos aislados que codifican la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
 7. Uno o más vectores, en particular, vectores de expresión, que comprenden el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 6.
 8. Una célula huésped que comprende el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 6 o el/los vector(es) de acuerdo con la reivindicación 7.
 9. Un método para producir una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28, que comprende la etapa de a) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 8 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28.
 10. El método de la reivindicación 9, que adicionalmente comprende recuperar la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28.
 11. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.