

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 35879

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

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 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011155, por MERCK SHARP & DOHME CORP. y AGENUS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ANTI-ILT4 Y FRAGMENTOS DE UNIÓN A ANTÍGENO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/026160 del 5 de abril de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 875 el 21 de octubre de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 18725, notificado el 30 de noviembre de 2021, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran 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 los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011155 el 17 de febrero de 2022, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 24 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0006197 el 12 de mayo de 2022, los solicitantes presentaron las reivindicaciones 1 a 24 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. 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 24 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0006197 el 12 de mayo de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que, se refieren a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a ILT4 humano que difiere del estado de la técnica más cercano, *Deng, M. et al., (2014)*¹, en las secuencias específicas de sus seis regiones

¹ Deng, M., Lu, Z., Zheng, J., Wan, X., Chen, X., Hirayasu, K., Sun, H., Lam, Y., Chen, L., Wang, Q., Song, C., Huang, N., Gao, G. F., Jiang, Y., Arase, H., & Zhang, C. C. (2014). A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood*, 124(6), 924–935. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549162>.

Resolución N° 35879

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los efectos de: (i) unirse al antígeno recombinante ILT4-His con una constante de afinidad (K_D) de 17nM cuyo valor es 630 veces mayor que la afinidad de unión para el constructo entre un HLA y una región Fc (HLA-G1-Fc) cuya K_D es de 11 μ M (Pág. 86, Tabla 3); (ii) bloquear la unión del constructo HLA-G1-Fc a ILT4 de una manera dependiente de la dosis, lo cual fue determinado mediante un ensayo de citometría de flujo sobre linfocitos T 3A9 que han sido transfectados para expresar el receptor ILT4 (Pág. 87, líneas 16 a 22 y Pág. 88, Tabla 5); (iii) generar un bloqueo dependiente de la dosis en la unión del constructo HLA-G al antígeno ILT4-Fc unido a perlas Luminex con valores de concentración inhibitoria del 50% (CI_{50}) que oscilan entre 10,2 ng/ml hasta 40 ng/ml (Pág. 88, Tabla 4); (iv) inhibir la unión de otros ligandos del complejo mayor de histocompatibilidad Clase I (CPH) como HLA-A, HLA-B y HLA-F y de la proteína ANGPTL al receptor ILT4 en ensayos celulares sobre linfocitos T 3A9 (Figs. 4 y 5); (v) restablecer la liberación de IL-2 en linfocitos T 3A9 estimulados con anticuerpos anti-CD3 y pre-tratados con los anticuerpos anti-ILT4 a concentraciones efectivas del 50% (CE_{50}) que oscilan entre 0.24 ng/ml y 1,2 ng/ml, lo cual, se debe a que la unión de los anticuerpos inhibe la multimerización o activación espontánea del receptor ILT4 en presencia de un estímulo anti-CD3 (Pág. 90, Tabla 6); (vi) restablecer la desgranulación de mastocitos de ratón WTMC transfectados con ILT4 humano y pre-tratados con los anticuerpos anti-ILT4 (Fig. 8); (vii) potenciar la expresión dependiente de lipopolisacáridos (LPS) de citoquinas proinflamatorias GM-CSF y TNF α al pretratar células periféricas de sangre humanas (PBMC) con los anticuerpos anti-ILT-4 (Figs. 9A a 10B) y (viii) reducir *in vivo* el crecimiento tumoral en ratones con modelos tumorales humanizados (SK-MEL-5) tratados con los anticuerpos anti-ILT4 en comparación con los animales a los que se les suministró el anticuerpo control de isotipo, que no evidencian dicha reducción (Figs. 11A, 11C, 12A y 17), lo anterior, sin generar ningún efecto sobre el peso corporal (Fig. 12B) o el peso del bazo (Fig. 12D). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 24 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-ILT4 Y FRAGMENTOS DE UNIÓN A ANTÍGENO”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61P 35/00, A61K 39/395.

Reivindicaciones: 1 a 24 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0006197 el 12 de mayo de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titulares: MERCK SHARP & DOHME CORP. y AGENUS INC.



Resolución N° 35879

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

Domicilios: 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NEW JERSEY 07065-0907, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA y 3 FORBES ROAD, LEXINGTON, MASSACHUSETTS 02421, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Luis A. ZUNIGA, Barbara JOYCE-SHAikh, Milan BLANUSA, Andrea Claudia SCHUSTER y Kornelia SCHULTZE.

Prioridad N°: 7/04/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/483,019.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/026160

Fecha: 5 de abril de 2018.

Vigente desde: 5 de abril de 2018

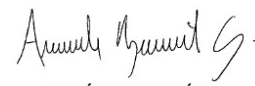
Hasta: 5 de abril de 2038.

ARTÍCULO 2: Los titulares tendrán 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 MERCK SHARP & DOHME CORP. y AGENUS INC., advirtiendo 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 junio de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.06.09
17:00:59 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a ILT4 humano que comprende:

un dominio variable de la cadena pesada que comprende:

CDR-H1: GYYWS (SEQ ID NO: 16),

CDR-H2: EINHXGSTNYNPSLKS, en la que X es S o A (SEQ ID NO: 17), y

CDR-H3: LPTRWVTTRYFDL (SEQ ID NO: 18);

y

un dominio variable de la cadena ligera que comprende:

CDR-L1: TGSSSNIGAGYDVH (SEQ ID NO: 19),

CDR-L2: GX₁X₂NRPS; en la que X₁ es N, Q, E o D y X₂ es S o A (SEQ ID NO: 20),
y

CDR-L3: QSFDNSLSAYV (SEQ ID NO: 21);

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

un dominio variable de cadena pesada que comprende:

CDR-H1: GYYWS (SEQ ID NO: 16),

CDR-H2: EINHAGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 48) y

CDR-H3: LPTRWVTTRYFDL (SEQ ID NO: 18);

y

un dominio variable de cadena ligera que comprende:

CDR-L1: TGSSSNIGAGYDVH (SEQ ID NO: 19),

CDR-L2: GDSNRPS (SEQ ID NO: 52) y

CDR-L3: QSFDNSLSAYV (SEQ ID NO: 21).

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 o 45, y

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1, 2, 44, 79, 80 u 81.

Resolución N° **35879**

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 70, 71, 72, 73, 58 o 77, y

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 63, 57 o 69.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

(1)

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 3;

(2)

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 u 80; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 4;

(3)

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 u 80; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 5;

(4)

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 u 80; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 6;

(5)

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 u 80; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7; o

(6)

Resolución N° **35879**

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 u 80; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 3.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

(1)

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 63; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 70;

(2)

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 57; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 71;

(3)

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 57; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 72;

(4)

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 57; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 73;

(5)

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 57; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 58; o

(6)

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 57; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 70.



Resolución N° **35879**

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 57; y

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 58.

8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7.

9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 1, que comprende:

una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 80; y

una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7.

10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está glucosilado con glucanos unidos a N de levaduras genomanipuladas o glucanos unidos a N de CHO.

11. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.

12. La composición farmacéutica de la Reivindicación 11 que comprende además un agente terapéutico.

13. La composición farmacéutica de la Reivindicación 11 o 12 que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una VH, una VL, tanto una VH como una VL, una inmunoglobulina de cadena pesada, una inmunoglobulina de cadena ligera, o tanto una inmunoglobulina de cadena pesada como una inmunoglobulina de cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.



Resolución N° **35879**

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

15. Un vector que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 14.
16. Una célula huésped que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 14 o el vector de la Reivindicación 15.
17. Un procedimiento de producción del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 16 para expresar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.
18. Un procedimiento de producción del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que comprende expresar el polinucleótido de la Reivindicación 14.
19. Un procedimiento *in vitro* para detectar un péptido de ILT4 o fragmento del mismo en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y detectar la presencia de un complejo entre el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.
20. Un anticuerpo que consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 58 y cada cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 57.
21. El anticuerpo de la Reivindicación 20, en donde cada cadena ligera comprende además la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 90 y cada cadena pesada comprende además la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 89.
22. Un anticuerpo que consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 7 y cada cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 2.
23. Un anticuerpo que consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena ligera consiste en la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 7 y cada cadena pesada consiste en la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 2.
24. Una composición farmacéutica que comprende: (1) un anticuerpo que consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena ligera consiste en la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 7 y cada cadena pesada consiste en la secuencia de aminoácidos expresada en SEQ ID NO: 2, y (ii) pembrolizumab.

