

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

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 6 de enero de 2021 con el N° NC2021/0000044, por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTICUERPOS DE UNIÓN A ILT4", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/040820 del 8 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 924 el 19 de abril de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9379 de 31 de mayo de 2023, 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° NC2021/0000044 el 31 de agosto de 2023, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 34 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 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0000044 el 31 de agosto de 2023, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un anticuerpo que se une específicamente a ILT4 humano (hILT4), que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2016144728, en las secuencias específicas de las regiones 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 evidencia que: (i) los anticuerpos anti-ILT4 21D9 y 21D9.e se unen de manera selectiva a ILT4 y no se unen significativamente a las proteínas LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA6, ILT2, ILT3, ILT5 y LIR8; se evidencia una unión débil a la proteína LILRA5 (Pág. 120, Tabla 3), por lo que, se consideran mucho más específicos en discriminar hILT4 con respecto a los otros miembros de la familia hLILRA y hLIRB que otros anticuerpos anti-ILT4 conocidos (Pág. 121, Tabla 4); (ii) los anticuerpos anti-ILT4 21D9 y

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

21D9.e estimulan la proliferación de linfocitos T y la secreción de IFN γ de manera dependiente de la dosis (Figs. 21A-D); (iii) el anticuerpo anti-ILT4 21D9.e potencia la diferenciación de células MODC cultivadas, la proliferación de linfocitos T CD4 $^{+}$ (Figs. 22A y C) y la secreción de IFN γ (Figs. 22B y D); (iv) el tratamiento de monocitos con anticuerpo anti-hILT4 durante la diferenciación de monocitos a MoDC promueve la proinflamación de MoDC como se muestra por la sobreexpresión de CD83 y CD86 (Figs. 23A-D), que en consecuencia, desencadena una mejor proliferación de linfocitos T y una mejor producción de IFN γ a partir de los linfocitos alogénicos en el ensayo alo-MLR, lo cual puede proporcionar una mejora en la respuesta inmunitaria anticancerosa (Fig. 22); (v) la presencia de anticuerpos ILT4 21D9 y 21D9.e potenció la secreción de TNF α de los macrófagos diferenciados *in vitro* mediante LPS o un agonista STING; los macrófagos inmunosupresores muestran un cambio a un fenotipo más proinflamatorio cuando se bloquea ILT4, que puede proporcionar potencialmente una mejora de la respuesta inmunitaria anticancerosa (Fig. 24); (vi) los anticuerpos anti-ILT4 21D9 y 21D9.e en un ensayo allo-MLR de macrófagos diferenciados *in vitro* y linfocitos T CD4 $^{+}$ fomentan la proliferación de linfocitos T CD4 $^{+}$ (Fig. 25A) y la producción de IFN γ sugiriendo que, promueven la activación de linfocitos T ya sea mediante la modulación de la señalización supresiva de ILT4 en macrófagos o el bloqueo de su actividad supresora directa en linfocitos T (Fig. 25B); (vii) la combinación del anticuerpo anti-ILT4 21D9 con el anticuerpo anti-PD-L1 estimula la mejora de la producción de IFN γ en un ensayo de allo-MLR de macrófagos/linfocitos T CD4 $^{+}$ con respecto a lo obtenido para cada anticuerpo individualmente (Fig. 26); (viii) el anticuerpo 21D9 inhibe la unión de hILT4 a HLA-A y HLA-B (Figs. 28A-D); (ix) el anticuerpo 21D9e.IgG1.3 mejora la secreción tanto de IFN- γ como TNF- α por linfocitos T CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ en un ensayo MLR alo autólogo tras la estimulación de anti-CD3 (Figs. 29 A-D); (x) los anticuerpos anti-ILT4 21D9.IgG1.3 y 21D9-Fab mejoran la secreción de IFN- γ tras la estimulación antigénica en el ensayo de lisado de CMV (Fig. 30); (xi) los anticuerpos anti-ILT4 de longitud completa 21D9.IgG1.1f como 2H2.IgG1.1f, y sus respectivos fragmentos Fab inducen la proliferación de células T (Fig. 31); (xii) los anticuerpos ILT4 21D9.e.IgG1.3 y 9G4.IgG1.3 promueven la expresión de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, y del marcador de maduración de células dendríticas CD83 en células dendríticas derivadas de monocitos (Figs. 32 A-C) y (xiii) el anticuerpo 21D9.e.IgG1.3 no induce la activación de basófilos en las condiciones analizadas, lo que representa una característica de seguridad importante (Fig. 36).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 34 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.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la 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 DE UNIÓN A ILT4”

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

Reivindicaciones: 1 a 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0000044 el 31 de agosto de 2023, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

Titulares: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.

Direcciones: ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD, PRINCETON 08543-4000 NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA y 111 OYSTER POINT BLVD, SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Alan J. KORMAN, Andrew RANKIN, Xiaodi DENG, Guodong CHEN, Richard Y. HUANG, Ekaterina G. DEYANOVA, Xiao Min SCHEBYE, Diana Yuhui CHEN, Joseph TOTH, Linda LIANG, Michelle Minhua HAN, Christine BEE, Hong-An TRUONG, Mark J. SELBY y Nils LONBERG.

Prioridades N°: 9/07/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/695,600.
11/10/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/744,611.

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/040820

Fecha: 8 de julio de 2019.

Vigente desde: 8 de julio de 2019

Hasta: 8 de julio de 2039.

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 BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC. 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 30 de octubre de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo que se une específicamente a ILT4 humano (hILT4) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1), CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 155, 156 y 157, respectivamente, y, una región variable de cadena ligera (VL) que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de 21D9 SEQ ID NOs: 158, 159 y 160, respectivamente.
2. El anticuerpo de la Reivindicación 1, el cual comprende:
 - a. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;
 - b. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;
 - c. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75;
 - d. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78; o
 - e. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.
3. El anticuerpo de la Reivindicación 1, el cual comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.
4. El anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende:
 - a. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;
 - b. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;
 - c. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;
 - d. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70; o
 - e. una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.
5. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el cual es un anticuerpo de IgG.
6. El anticuerpo de la Reivindicación 5, el cual es un anticuerpo de IgG1, IgG2 o IgG4.

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

7. El anticuerpo de la Reivindicación 6, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG4 que comprende una sustitución de S228P (numeración EU).
8. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 7, en donde la cadena pesada (HC) del anticuerpo tiene ausencia de un residuo lisina en el extremo C.
9. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 7, el cual es un anticuerpo de longitud completa y en donde la cadena pesada del anticuerpo comprende o no comprende un residuo lisina en el extremo C.
10. El anticuerpo de la Reivindicación 2, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, o 179.
11. El anticuerpo de la Reivindicación 10, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100.
12. El anticuerpo de la Reivindicación 4, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, o 179.
13. El anticuerpo de la Reivindicación 12, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100.
14. El anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende una cadena ligera (LC) que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 11.
15. El anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende una cadena pesada (HC) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, o SEQ ID NO: 178.
16. El anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende:
 - a. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11;
 - b. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11;

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

- c. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11;
 - d. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11;
 - e. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11;
 - f. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 176 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 11;
 - g. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 177 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 11; o
 - h. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 178 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 11.
17. El anticuerpo de la Reivindicación 1, el cual comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.
18. El anticuerpo de la Reivindicación 1, el cual comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.
19. El anticuerpo de la Reivindicación 17, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, o 179.
20. El anticuerpo de la Reivindicación 18, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, o 179.
21. Un anticuerpo que se une específicamente a hILT4, el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100.
22. Un anticuerpo que se une específicamente a hILT4, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y

Resolución N° 66426

Ref. Expediente N° NC2021/0000044

una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

23. Un ácido nucleico, que codifica la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22.
24. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la Reivindicación 23.
25. Un método para preparar un anticuerpo, que comprende cultivar la célula de la Reivindicación 24 en condiciones bajo las cuales se expresa el anticuerpo.
26. Un conjunto de al menos dos ácidos nucleicos, en donde el primer ácido nucleico codifica la cadena pesada y el segundo ácido nucleico codifica la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22.
27. Una célula huésped que comprende el conjunto de al menos dos ácidos nucleicos de la Reivindicación 26.
28. Un método para preparar un anticuerpo, que comprende cultivar la célula de la Reivindicación 27 en condiciones bajo las cuales se expresa el anticuerpo.
29. Una composición, que comprende un ácido nucleico que codifica la cadena pesada de un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 y un ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22.
30. Una composición, que comprende un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.
31. Un método *in vitro* para detectar hILT4 en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un anticuerpo hILT4 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22.
32. Una composición que comprende un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.
33. La composición de la Reivindicación 32, que comprende un segundo agente terapéutico.
34. La composición de la Reivindicación 33, caracterizada porque el segundo agente terapéutico es un antagonista de PD-1/PD-L1, CTLA-4 o LAG-3, o un agonista de GITR o OX40.