

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16047

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

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 mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 25 de febrero de 2020, con el N° NC2020/0001981, por DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROTEÍNAS QUE SE UNEN A NKG2D, CD16 Y FLT3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/044610 del 31 de julio de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 893 el 29 de mayo de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14522, notificado el 13 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° NC2020/0001981 el 23 de enero de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 33 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 33 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0001981 el 23 de enero de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina que se une a NKG2D; (b) un segundo sitio de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina que se une a FLT3; y (c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción de este suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina que se une a CD16, que difiere del estado de la técnica más cercano, US20170022291, en que dicha anterioridad no evidencia una modalidad concreta y explícita de un anticuerpo triespecífico que comprenda un primer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3; y un tercer sitio de unión al antígeno que se une a CD16. Los posibles antígenos a los cuales



Resolución N° 16047

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

se podrían dirigir los dominios de unión del anticuerpo multiespecífico del estado de la técnica, son seleccionados de una amplia lista de antígenos relacionados con enfermedades oncológicas. 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) las moléculas de unión triespecífica (TriNKET), cada una conteniendo un dominio de unión a NKG2D, un dominio de unión a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, denominadas A44-TriNKET-FLT3-IMCEB10, A44-TriNKET-FLT3-4G8, A49-TriNKET-FLT3-IMCEB10, A49-TriNKET-15 FLT3-4G8 y C26-TriNKET-FLT3-4G8 mostraron la unión a NKG2D expresada en la superficie celular (Ejemplo 8, Fig. 35); (ii) los TriNKET que se dirigen a FLT3 que contienen un dominio de unión a FLT3 de IMCEB10 o 4G8 mostraron unión positiva a células Molm-13 y EOL-1. La unión de los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de IMCEB10 o 4G8 a líneas celulares de AML humanas fue independiente de los dominios de unión a NKG2D. Los TriNKET que contienen el dominio de unión a FLT3 de 4G8 mostraron una unión máxima y valores de EC₅₀ más altos (Ejemplo 9 - Figs. 36A y 36B); (iii) los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de IMCEB10 mostraron un nivel más alto de internalización, en comparación con el anticuerpo monoclonal Lintuzumab que se utilizó como un control positivo para la internalización, luego de 2 horas de incubación en comparación con los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de 4G8. Luego de 20 horas de incubación, los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de 4G8 y los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de IMCEB10 mostraron niveles similares de internalización en las células (Ejemplo 10 - Figs. 37A y 37B); y (iv) los TriNKET A49-TriNKET-IMCEB10 y A44-TriNKET-IMCEB10 fueron capaces de aumentar la actividad citotóxica de células NK hacia las células cancerosas de una manera dependiente de la dosis. Ambos TriNKET fueron significativamente más potentes que el anticuerpo monoclonal de FLT3 correspondiente IMCEB10. También, los TriNKET A49-TriNKET-4G8, A44-TriNKET-4G8, y C26-TriNKET-4G8 fueron capaces de aumentar la actividad citotóxica de células NK hacia las células cancerosas de una manera dependiente de la dosis. Los TriNKET son significativamente más potentes que el anticuerpo monoclonal de FLT3 correspondiente 4G8. Además, los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de 4G8 fueron más potentes en mediar la citotoxicidad de células NK humanas que los TriNKET que contienen un dominio de unión a FLT3 de IMCEB10 (Ejemplo 11, Figs. 38A y 38B). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 33 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:

“PROTEÍNAS QUE SE UNEN A NKG2D, CD16 Y FLT3”

Clasificación IPC: A61K 39/395, C07K 16/28, C07K 16/46.



Resolución N° 16047

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

Reivindicaciones: 1 a 33 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0001981 el 23 de enero de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

Domicilio: 35 GATEHOUSE DRIVE WALTHAM, MA 02451, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Bianka PRINZ, Gregory P. CHANG, Ann F. CHEUNG, William HANEY y Bradley M. LUNDE.

Prioridad N°: 31/07/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/539,421.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/044610

Fecha: 31 de julio de 2018.

Vigente desde: 31 de julio de 2018

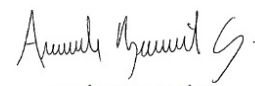
Hasta: 31 de julio de 2038.

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 DRAGONFLY THERAPEUTICS, 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 29 de marzo de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.03.29
23:01:18 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una proteína que comprende:
 - (a) un primer sitio de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina que se une a NKG2D;
 - (b) un segundo sitio de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina que se une a FLT3; y
 - (c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción de este suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina que se une a CD16.
2. La proteína de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer sitio de unión al antígeno se une a NKG2D humana y de mono cynomolgus.
3. La proteína de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.
4. La proteína de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera están presentes en el mismo polipéptido.
5. La proteína de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.
6. La proteína de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno están presentes en el mismo polipéptido.
7. La proteína de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el dominio variable de cadena ligera del primer sitio de unión al antígeno tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno.
8. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada de: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:57 y SEQ ID NO:59.
9. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:41 y una secuencia de

Resolución N° 16047

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

aminoácidos de dominio variable de cadena ligera 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:42.

10. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:49 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:50.

11. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:57 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:58.

12. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:59 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:60.

13. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:101 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:102.

14. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:103 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:104.

15. La proteína de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende:

(i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, una secuencia de CDR2 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, una secuencia de CDR3 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, una secuencia de CDR1 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, una secuencia de CDR2 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una secuencia de CDR3 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48;

(ii) una secuencia de CDR1 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, una secuencia de CDR2 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, una secuencia de CDR3 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, una secuencia de CDR1 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, una secuencia de CDR2 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y

Resolución N° 16047

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

una secuencia de CDR3 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56; o

(iii) una secuencia de CDR1 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134, una secuencia de CDR2 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una secuencia de CDR3 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136, una secuencia de CDR1 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137, una secuencia de CDR2 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y una secuencia de CDR3 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:139.

16. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en donde el primer sitio de unión al antígeno es un anticuerpo de dominio único.

17. La proteína de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el anticuerpo de dominio único es un fragmento V_HH o un fragmento V_{NAR}.

18. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 16-17, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.

19. La proteína de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno están presentes en el mismo polipéptido.

20. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:109 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO: 113.

21. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO:117 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO: 121.

22. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos 95% -100% idéntica a la SEQ ID NO:125 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos 95% - 100% idéntica a la SEQ ID NO: 129.

23. La proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que el segundo sitio de unión al antígeno comprende:

(i) una secuencia de CDR1 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110, una secuencia de CDR2 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 111, una secuencia de CDR3 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112, una secuencia de CDR1 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114, una

Resolución N° 16047

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

secuencia de CDR2 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 y una secuencia de CDR3 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:116;

(ii) una secuencia de CDR1 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118, una secuencia de CDR2 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119, una secuencia de CDR3 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una secuencia de CDR1 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, una secuencia de CDR2 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 y una secuencia de CDR3 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:124; o

(iii) una secuencia de CDR1 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una secuencia de CDR2 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127, una secuencia de CDR3 de cadena pesada idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128, una secuencia de CDR1 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130, una secuencia de CDR2 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 y una secuencia de CDR3 de cadena ligera idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:132.

24. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 u 8-17, en donde el segundo sitio de unión al antígeno es un anticuerpo de dominio único.

25. La proteína de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el segundo sitio de unión al antígeno es un fragmento V_HH o un fragmento V_{NAR}.

26. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proteína comprende una parte de un dominio Fc de anticuerpo suficiente para unirse a CD16, en donde el dominio Fc de anticuerpo comprende dominios bisagra y CH2.

27. La proteína de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el dominio Fc del anticuerpo comprende dominios bisagra y CH2 de un anticuerpo IgG1 humano.

28. La proteína de acuerdo con la reivindicación 26 o 27, en donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos 90% - 100% idéntica a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo IgG1 humano.

29. La proteína de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos 90% -100% idéntica al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en la posición Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, o K439.

30. La proteína de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicho dominio Fc comprende una sustitución K360E, K409W, Q347R, D399V o F405T.

31. Una formulación que comprende la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.

32. Una célula que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

Resolución N° **16047**

Ref. Expediente N° NC2020/0001981

33. Un método *in vitro* o *ex vivo* para potenciar directa y/o indirectamente la muerte de células tumorales, que comprende exponer la célula tumoral y una célula asesina natural a una cantidad efectiva de la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

