

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 51025

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

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 3 de diciembre de 2019, con el N° NC2019/0013654, por PFIZER INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS QUE SE DIRIGEN A FLT3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/035492 del 31 de mayo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2292, notificado el 24 de febrero de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0013654 el 11 de julio de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 51 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 51 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0013654 el 11 de julio de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que, se refieren a un receptor de antígeno quimérico específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2016120216, en que comprende secuencias específicas para sus seis 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 evidencian los efectos de: (i) presentar una constante de afinidad (K_D) por el antígeno FLT3 humano de 106 nM para el constructo en formato IgG y de 65,1 nM para el constructo en formato de scFv (Pág. 91, Tabla 7); (ii) generar una expresión asociada a un porcentaje elevado de células madre de memoria y de células de



Resolución N° 51025

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

memoria central correlacionada con una mayor persistencia y eficacia antitumoral en sujetos con leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (Pág. 97, Líneas 21 a 24); (iii) evidenciar una mayor expansión dependiente del objetivo y actividad citotóxica a largo plazo *in vitro*, en comparación a los linfocitos T con CAR con un grado mayor de diferenciación (P12B6 y P14G2) que se expandieron de forma deficiente en presencia de células objetivo y tuvieron una menor actividad de eliminación (Pág. 98, líneas 1 a 6); (iv) inhibir la evolución del tumor en comparación con el control negativo, lo cual se determinó como un flujo total menor los días 13 a 43 después del implante del tumor y el posterior tratamiento con una dosis única de 5 millones de linfocitos T con CAR anti-FLT3 a ratones ortotópicos Eol1 (Pág. 98, Líneas 31 a 35, Fig. 5 y Pág. 99, Líneas 1 y 2) y (v) mitigar el daño a los tejidos que expresan FLT3, tales como la médula ósea, mediante el agotamiento de las células T CAR al tratarlas con el anticuerpo anti-CD20 rituximab, permitiendo una recuperación rápida de las células progenitoras residuales de la médula ósea (Pág. 100, Líneas 6 a 9 y Fig. 7).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 51 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:

“RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS QUE SE DIRIGEN A FLT3”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 35/17, C07K 14/725.

Reivindicaciones: 1 a 51 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0013654 el 11 de julio de 2022, de acuerdo con el Anexo 1.

Titular: PFIZER INC.

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

Inventores: Yik Andy YEUNG, Barbra Johnson SASU, Danielle Elizabeth DETTLING, Cesar Adolfo SOMMER y Moustafa Marc HAMZE.

Prioridades N°: 2/06/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/514,634.
2/06/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/514,574.
20/04/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/660,908.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/035492

Fecha: 31 de mayo de 2018.

Vigente desde: 31 de mayo de 2018

Hasta: 31 de mayo de 2038.



Resolución N° 51025

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a PFIZER INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de julio de 2022



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.08.08
09:03:24 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde

la región VH comprende (i) una región determinante de la complementariedad uno (CDR1) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 90, 91 o 92; (ii) una región determinante de la complementariedad dos (CDR2) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 93 o 94; y (iii) una región determinante de la complementariedad tres (CDR3) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 95; y

la región VL comprende (i) una región determinante de la complementariedad uno (CDR1) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 171; (ii) una región determinante de la complementariedad dos (CDR2) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 172; y (iii) una región determinante de la complementariedad tres (CDR3) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 173.

2. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende

una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 20; que comprende o no comprende una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 19; que comprende o no comprende una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR.

3. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, donde la región VH comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 20; y la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 19.
4. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización CD3ζ.
5. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de 4-1BB.
6. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende un segundo dominio de señalización intracelular.



Resolución N° 51025

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

7. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 6, donde el segundo dominio de señalización intracelular comprende un dominio de 4-1BB.
8. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende un dominio de tallo entre el dominio de unión al ligando extracelular y el primer dominio transmembrana.
9. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 8, donde el dominio de tallo se selecciona del grupo que consiste en: una bisagra de CD8 α , una bisagra de IgG1 y una bisagra de Fc γ RIII α .
10. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende un epítipo específico para un anticuerpo monoclonal.
11. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 10, donde el epítipo se selecciona del grupo que consiste en: un epítipo de CD52, un epítipo de CD20, un epítipo de CD3, un epítipo de CD41, un epítipo de CD25, un epítipo de CD30, un epítipo de EGFR, un epítipo de TNF α , un epítipo de VEGF, un epítipo de proteína de complemento de C5, un epítipo de CD11a, un epítipo de CD33, un epítipo de alfa-4 integrina, un epítipo de región Fc de IgE, un epítipo de proteína F de RSV, un epítipo de receptor de IL-6, un epítipo de receptor de HER2, un epítipo de integrina $\alpha_4\beta_7$, un epítipo de BAFF (factor de activación de linfocitos B), un epítipo de IL-1 β , un epítipo de RANKL, un epítipo de CTLA4, un epítipo de CD34, un epítipo de IL-12, un epítipo de IL-23 y combinaciones de estos.
12. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 10 u 11, donde el epítipo es un epítipo reconocido específicamente por alemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, muromonab-CD3, tositumomab, abciximab, basiliximab, brentuximab vedotin, cetuximab, infliximab, rituximab, bevacizumab, certolizumab pegol, daclizumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, natalizumab, omalizumab, palivizumab, ranibizumab, tocilizumab, trastuzumab, vedolizumab, adalimumab, belimumab, canakinumab, denosumab, golimumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, QBEND-10 o ustekinumab.
13. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 12, donde el epítipo es un epítipo de CD20.
14. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 13, donde el epítipo de CD20 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229.
15. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio de unión al ligando extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde el CAR específico para FLT3 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 236.
16. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 1, donde el CAR específico para FLT3 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 236.
17. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, donde el primer dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de cadena CD8 α .

Resolución N° **51025**

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

18. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, que comprende un segundo dominio de unión al ligando extracelular que no es específico para FLT3.
19. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, donde el o los dominios de unión al ligando extracelular, el primer dominio transmembrana y el o los dominios de señalización intracelular se encuentran en un único polipéptido.
20. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, que comprende un segundo dominio transmembrana, donde el primer dominio transmembrana y el o los dominios de unión al ligando extracelular se encuentran en un primer polipéptido, y donde el segundo dominio transmembrana y el o los dominios de señalización intracelular se encuentran en un segundo polipéptido, donde el primer dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de la cadena α del receptor de IgE de afinidad elevada (Fc ϵ RI) y el segundo dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de la cadena γ o β de Fc ϵ RI.
21. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 20, que comprende un tercer polipéptido que comprende un tercer dominio transmembrana fusionado a un dominio de señalización intracelular de una molécula coestimulante, donde el tercer dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de la cadena γ o β de Fc ϵ RI.
22. Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21.
23. El polinucleótido de la Reivindicación 22, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico del vector que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.
24. El polinucleótido de la Reivindicación 22, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico del vector que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19.
25. El polinucleótido de la Reivindicación 22, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 253.
26. El polinucleótido de la Reivindicación 22, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 246.
27. El polinucleótido de la Reivindicación 22, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 245.
28. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 27.
29. Una célula inmunitaria modificada que expresa un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21.
30. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 29, que comprende otro CAR que no es específico para FLT3.



Resolución N° 51025

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

31. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 29 o 30, que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido suicida.
32. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 31, donde el polipéptido suicida es RQR8.
33. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 32, donde la célula inmunitaria se deriva de un linfocito T inflamatorio, un linfocito T citotóxico, un linfocito T regulador o un linfocito T auxiliar.
34. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 33, que comprende una alteración de uno o más genes endógenos, donde el gen endógeno codifica TCR α , TCR β , CD52, receptor de glucocorticoides (GR), desoxicitidina cinasa (dCK) o una proteína del punto de control del sistema inmunitario.
35. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 34, donde la proteína del punto de control del sistema inmunitario es la muerte programada-1 (PD-1).
36. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 35, donde la célula inmunitaria se obtiene de un donante saludable.
37. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 35, donde la célula inmunitaria se obtiene de un donante que padece de una enfermedad o trastorno.
38. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 37, donde el CAR específico para FLT3 comprende un dominio extracelular que comprende un scFv,

donde el scFv se une al dominio extracelular de FLT3 humana con una K_D entre 10 nM y 80 nM,

donde el scFv se une al dominio 4 del dominio extracelular de FLT3 humana con una K_D entre 1 nM y 100 nM o

donde el scFv se une al dominio 2-3 del dominio extracelular de FLT3 humana con una K_D entre 5 nM y 30 nM.
39. Una población de células que comprende las células inmunitarias de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 38, donde
 - a. dicha población de células comprende un porcentaje de células de memoria de células madre y de memoria central de 20 %, 30 % o 40 %, y/o
 - b. dicha población de células alcanza un porcentaje de lisis de las células que expresan FLT3 de 10 %, 20 %, 30 % o 40 %.
40. Un método *in vitro* para modificar una célula inmunitaria que expresa un CAR específico para FLT3, que comprende:
 - a. proporcionar una célula inmunitaria; y
 - b. introducir en la célula un polinucleótido que codifica un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21;mediante lo cual la célula inmunitaria expresa el CAR específico para FLT3.



Resolución N° 51025

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

41. El método *in vitro* para modificar una célula inmunitaria, que comprende:
- proporcionar una célula inmunitaria;
 - introducir en la célula un polinucleótido que codifica un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21; y
 - introducir en la célula al menos un polinucleótido que codifica un CAR que no es específico para FLT3.
42. Una composición farmacéutica que comprende las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 38 o la población de células de la Reivindicación 39.
43. Un método para la clasificación *in vitro* de una población de células inmunitarias, donde un subconjunto de la población de células inmunitarias comprende células inmunitarias modificadas que expresan un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 14, donde el método comprende:
- poner en contacto la población de células inmunitarias con un anticuerpo monoclonal específico para el epítipo; y
 - seleccionar las células inmunitarias que se unen al anticuerpo monoclonal para obtener una población de células enriquecida con células inmunitarias modificadas.
44. El método de la Reivindicación 43, donde el anticuerpo monoclonal específico para el epítipo se conjuga a un fluoróforo.
45. El método de la Reivindicación 44, donde la etapa de seleccionar las células que se unen al anticuerpo monoclonal se lleva a cabo mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).
46. El método de la Reivindicación 43, donde el anticuerpo monoclonal específico para el epítipo se conjuga a una partícula magnética.
47. El método de la Reivindicación 46, donde la etapa de seleccionar las células que se unen al anticuerpo monoclonal se lleva a cabo mediante clasificación de células activadas de forma magnética (MACS).
48. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 47, donde el epítipo es un epítipo de CD 20.
49. El método de la Reivindicación 48, donde el epítipo de CD20 tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229.
50. El método de la Reivindicación 49, donde el anticuerpo monoclonal es rituximab.
51. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 43 a 50, donde la población de células enriquecida con células inmunitarias modificadas comprende 70 % de células inmunitarias que expresan CAR de FLT3.

