



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240436 T1

HR P20240436 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C12N 5/0783 (2010.01)
A61K 35/17 (2015.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.06.2024.

(21) Broj predmeta: P20240436T

(22) Datum podnošenja: 26.10.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2017058610
Datum podnošenja međunarodne prijave: 26.10.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17798045.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 26.10.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018081473
Datum međunarodne objave: 03.05.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3532607 A1
Datum objave europske prijave patenta: 04.09.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3532607 B1
Datum objave europskog patenta: 31.01.2024.

(31) Broj prve prijave: 201662413283 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 26.10.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201662413387 P 26.10.2016. US
201662415452 P 31.10.2016. US

(73) Nositelj patenta: **lovance Biotherapeutics, Inc., 825 Industrial Road, Suite 400, San Carlos, CA 94070, US**

(72) Izumitelji: **Ian Frank, 8302 Old Town Drive, Tampa, FL 33647, US**
Michael T. Lotze, 5134 Westminster Place, Pittsburgh, PA 15232, US

(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: RESTIMULACIJA KRIOPREZERVIRANIH TUMOR-INFILTRIRAJUĆIH LIMFOCITA

HR P20240436 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za umnožavanje tumor-infiltrirajućih limfocita (TIL) u terapijsku populaciju TIL naznačen time što sadrži:
 - (i) dobivanje prve populacije TIL iz tumora koji je prethodno izvađen iz pacijenta;
 - (ii) izvođenje prvog umnožavanja kultiviranjem prve populacije TIL u mediju za staničnu kulturu koji sadrži IL-2 kako bi se proizvela druga populacija TIL; i
 - (iii) izvođenje drugog umnožavanja suplementiranjem medija za staničnu kulturu druge populacije TIL sa dopunskim IL-2, OKT-3, i antigen-prezentirajućim stanicama (APC), kako bi se proizvela treća populacija TIL, pri čemu je treća populacija TIL najmanje 100-struko veća po broju od druge populacije TIL, i pri čemu se drugo umnožavanje izvodi tokom najmanje 14 dana kako bi se dobila treća populacija TIL, pri čemu je treća populacija TIL terapijska populacija TIL koja sadrži povećanu subpopulaciju efektorskih T stanica i/ili centralnih memorijskih T stanica u odnosu na drugu populaciju TIL.
2. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 1, naznačen time što postupak dodatno sadrži:
 - (iv) izvođenje dopunskog drugog umnožavanja suplementiranjem medija za staničnu kulturu treće populacije TIL sa dopunskim IL-2, dopunskim OKT-3, i dopunskim APC, pri čemu se dopunsko drugo umnožavanje izvodi tokom najmanje 14 dana kako bi se dobila veća terapijska populacija TIL nego što je dobivena u koraku (iii), pri čemu veća terapijska populacija TIL sadrži povećanu subpopulaciju efektorskih T stanica i/ili centralnih memorijskih T stanica u odnosu na treću populaciju TIL, i izborno pri čemu se poslije koraka (iii), stanice uklanjaju iz stanične kulture i krioprezerviraju u mediju za skladištenje prije izvođenja koraka (iv), pri čemu se izborno stanice odmrzavaju prije izvođenja koraka (iv) i dodatno izborno pri čemu se korak (iv) ponavlja jedan do četiri puta kako bi se dobilo dovoljno TIL u terapijskoj populaciji TIL za terapijski efikasnu dozu TIL.
3. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 2, naznačen time što se koraci (i) do (iii) ili (iv) izvode unutar perioda od oko 40 dana do oko 50 dana, ili pri čemu se koraci (i) do (iii) ili (iv) izvode unutar perioda od oko 42 dana do oko 48 dana, ili pri čemu se koraci (i) do (iii) ili (iv) izvode unutar perioda od oko 42 dana do oko 45 dana, ili pri čemu se koraci (i) do (iii) ili (iv) izvode unutar oko 44 dana, pri čemu izborno stanice iz koraka (iii) ili (iv) ekspimiraju CD4, CD8, i TCR α β na nivoima sličnim sveže sakupljenim stanicama.
4. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 1, naznačen time što su antigen-prezentirajuće stanice mononuklearne stanice periferne krvi (PBMC) ili pri čemu su APC umjetne APC (aAPC), izborno pri čemu se PBMC dodaju u staničnu kulturu na bilo koji od dana 9 do 17 u koraku (iii).
5. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevima 2 ili 3, naznačen time što efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice u terapijskoj populaciji TIL u koraku (iv) pokazuju jednu ili više karakteristika koje su odabrane iz grupe koja se sastoji od ekspresije CD27, ekspresije CD28, dužih telomera, povećane ekspresije CD57, i smanjene ekspresije CD56, u odnosu na efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice u trećoj populaciji stanica, pri čemu izborno efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice pokazuju povećanu ekspresiju CD57 i smanjenu ekspresiju CD56.
6. Postupak u skladu sa bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što dodatno sadrži korak transdukcije prve populacije TIL sa ekspresijskim vektorom koji sadrži nukleinsku kiselinu koja kodira visokoafinitetni T stanični receptor, i izborno postupak dodatno sadrži korak transdukcije prve populacije TIL sa ekspresijskim vektorom koji sadrži nukleinsku kiselinu koja kodira himerni antigenski receptor (CAR) koji sadrži jedno-lančani varijabilni fragment antitijelo fuzionirano sa najmanje jednim endodomenom T-stanične signalne molekule.
7. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 1, naznačen time što korak (iii) dodatno sadrži korak uklanjanja stanica iz medija za staničnu kulturu, izborno pri čemu se korak (iii) ponavlja jedan do četiri puta kako bi se dobilo dovoljno TIL u terapijskoj populaciji TIL za terapijski efikasnu dozu TIL, izborno pri čemu je broj TIL koji je dovoljan za terapijski efikasnu dozu od oko 2.3×10^{10} do oko 13.7×10^{10} .
8. Postupak za procjenu metaboličke aktivnosti stanične populacije TIL koja je napravljena u skladu sa postupkom prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što sadrži:
 - (i) dobivanje prve populacije TIL iz tumora koji je prethodno izvađen iz pacijenta;
 - (ii) izvođenje prvog umnožavanja kultiviranjem prve populacije TIL u mediju za staničnu kulturu koji sadrži IL-2 kako bi se proizvela druga populacija TIL;
 - (iii) izvođenje drugog umnožavanja suplementiranjem medija za staničnu kulturu druge populacije TIL sa dopunskim IL-2, OKT-3, i antigen-prezentirajućim stanicama (APC), kako bi se proizvela treća populacija TIL, pri čemu je treća populacija TIL najmanje 100-struko veća po broju od druge populacije TIL, i pri čemu se drugo umnožavanje izvodi tokom najmanje 14 dana kako bi se dobila treća populacija TIL, pri čemu je treća populacija TIL terapijska populacija TIL koja sadrži povećanu subpopulaciju efektorskih T stanica i/ili centralnih memorijskih T stanica u odnosu na drugu populaciju TIL;
 - (iv) mjerenje bazalne glikolize stanica;
 - (v) mjerenje bazalne respiracije stanica;
 - (vi) mjerenje rezervnog respiratornog kapaciteta (SRC) stanica; i/ili
 - (vii) mjerenje glikolitičke rezerve stanica.

9. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 2, naznačen time što se stanice iz medija za staničnu kulturu u koraku (iii) uklanjaju i krioprezerviraju u mediju za skladištenje prije koraka (iv), pri čemu se izborno stanice odmrzavaju prije koraka (iv) i/ili pri čemu se korak (iii) ponavlja jedan do četiri puta kako bi se dobilo dovoljno TIL u terapijskoj populaciji TIL za terapijski efikasnu dozu TIL, izborno pri čemu je broj TIL koji je dovoljan za terapijski efikasnu dozu od oko 2.3×10^{10} do oko 13.7×10^{10} .
10. Postupak za testiranje TIL naznačen time što sadrži:
- (i) dobivanje prve populacije TIL;
 - (ii) izvođenje prvog umnožavanja kultiviranjem prve populacije TIL u mediju za staničnu kulturu koji sadrži IL-2 kako bi se proizvela druga populacija TIL; i
 - (iii) izvođenje drugog umnožavanja suplementiranjem medija za staničnu kulturu druge populacije TIL sa dopunskim IL-2, OKT-3, i antigen- prezentirajućim stanicama (APC), kako bi se proizvela treća populacija TIL, pri čemu je treća populacija TIL najmanje 50-struko veća po broju od druge populacije TIL; i pri čemu se drugo umnožavanje izvodi tokom najmanje 14 dana kako bi se dobila treća populacija TIL, pri čemu je treća populacija TIL terapijska populacija TIL koja sadrži povećanu subpopulaciju efektorskih stanica i/ili centralnih memorijskih T stanica u odnosu na drugu populaciju TIL;
 - (iv) sakupljanje, ispiranje, i krioprezerviranje treće populacije TIL;
 - (v) skladištenje krioprezerviranih TIL na kriogenoj temperaturi;
 - (vi) odmrzavanje treće populacije TIL kako bi se osigurala odmrznuta treća populacija TIL; i
 - (vii) izvođenje dopunskog drugog umnožavanja dijela odmrznute treće populacije TIL suplementiranjem medija za staničnu kulturu treće populacije sa IL-2, OKT-3, i APC tokom perioda reREP od najmanje 3 dana, pri čemu se treće umnožavanje izvodi kako bi se dobila četvrta populacija TIL, pri čemu se broj TIL u četvrtoj populaciji TIL uspoređuje sa brojem TIL u trećoj populaciji TIL kako bi se dobio odnos;
 - (viii) određivanje na osnovu odnosa u koraku (vii) da li je odmrznuta populacija TIL pogodna za primjenu pacijentu;
- pri čemu je terapijski efikasna doza odmrznute treće populacije TIL za primjenu pacijentu kada se odredi da je odnos broja TIL u četvrtoj populaciji TIL prema broju TIL u trećoj populaciji TIL veći od 5:1 u koraku (viii), pri čemu se izborno period reREP izvodi sve dok odnos broja TIL u četvrtoj populaciji TIL prema broju TIL u trećoj populaciji TIL ne bude veći od 50:1, izborno pri čemu je broj TIL koji je dovoljan za terapijski efikasnu dozu od oko 2.3×10^{10} do oko 13.7×10^{10} , i/ili pri čemu se koraci (i) do (vii) izvode unutar perioda od oko 40 dana do oko 50 dana, ili pri čemu se koraci (i) do (vii) izvode unutar perioda od oko 42 dana do oko 48 dana, ili pri čemu se koraci (i) do (vii) izvode unutar perioda od oko 42 dana do oko 45 dana, ili pri čemu se koraci (i) do (vii) izvode unutar oko 44 dana.
11. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 10, naznačen time što stanice iz koraka (iii) ili (vii) ekspimiraju CD4, CD8, i TCR α β na nivoima sličnim sveže sakupljenim stanicama, pri čemu su antigen-prezentirajuće stanice mononuklearne stanice periferne krvi (PBMC) ili umjetne APC (aAPC), pri čemu se izborno PBMC dodaju u staničnu kulturu na bilo koji od dana 9 do 17 u koraku (iii), izborno pri čemu efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice u većoj populaciji TIL u koracima (iii) ili (vii) pokazuju jednu ili više karakteristika koje su odabrane iz grupe koja se sastoji od ekspresije CD27, ekspresije CD28, dužih telomera, povećane ekspresije CD57, i smanjene ekspresije CD56, u odnosu na efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice u trećoj populaciji stanica i/ili pri čemu efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice pokazuju povećanu ekspresiju CD57 i smanjenu ekspresiju CD56.
12. Postupak u skladu sa patentnim zahtjevom 10 ili 11, naznačen time što dodatno sadrži korak transdukcije prve populacije TIL sa ekspresijskim vektorom koji sadrži nukleinsku kiselinu koja kodira visokoafinitetni T stanični receptor, ili pri čemu korak transdukcije prve populacije TIL sa ekspresijskim vektorom koji sadrži nukleinsku kiselinu koja kodira himerni antigenski receptor (CAR) koji sadrži jedno-lančani varijabilni fragment antitijelo fuzionirano sa najmanje jednim endodomenom T-stanične signalne molekule, izborno pri čemu se korak transdukcije događa prije koraka (i), izborno pri čemu se TIL testiraju za vijabilnost poslije koraka (vii).