

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

Señores
AMGEN INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES QUÍMICOS DE STEAP1 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/042245

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 17 de julio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/700,178 18 de julio de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de agentes terapéuticos adicionales capaces de inhibir eficazmente la progresión del cáncer de próstata, incluso en el cáncer de próstata sin tratamiento previo con el inhibidor del receptor de andrógenos. En particular, existe una necesidad de identificar terapias nuevas y mejoradas para tratar enfermedades y trastornos relacionados con STEAP1.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea células inmunitarias modificadas por ingeniería genética (tales como CAR o TCR), moléculas de unión a antígeno (que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, scFv, cadenas pesadas y/o ligeras, y CDR de estas moléculas de unión a antígeno) con especificidad para STEAP1.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2021/0000660 el 22 de enero de 2021.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 72 y 79 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto el



Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 12, 44, 57, 66, 67, 68, 69, 70 o 71; un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto el polipéptido de acuerdo con la reivindicación 38; un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto el receptor quimérico para antígeno de acuerdo con la reivindicación 1 o 22; y un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la célula de acuerdo con la reivindicación 15, 27, 34, 40 o 53, en el que el cáncer es cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE COMPRENDE UNA MOLÉCULA DE UNIÓN QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A STEAP1".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- Las reivindicaciones 1 y 22 no son claras porque no definen un receptor de un antígeno quimérico (CAR) en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir indicando: (i) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del dominio de unión que se une específicamente a STEAP1; (ii) el tipo y la estructura aminoácida del dominio coestimulante (por ejemplo, dominio coestimulador CD28 o CD8); y (iii) el tipo y la estructura aminoácida del dominio activador (por ejemplo, dominio de activación CD3 zeta). Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del receptor de antígeno quimérico reclamado, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica. En este sentido, esta Oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

- La reivindicación 1 no es clara porque define un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que se une específicamente a STEAP1 en términos de que este comprende “a) una CDR1 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89, 99, 109, 119, 129 o 139; o b) una CDR2 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 90, 100, 110, 120, 130 o 140; o (...)”, que es una definición imprecisa y especulativa que no permite establecer la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza las CDRs presentes en la región variable de cadena pesada (VH) y en la región variable de cadena ligera (VL) de dicho dominio de unión a antígeno. Además, no se indica si se realiza algún tipo de mutación de aminoácidos (sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos) sobre las regiones hipervariables, en donde, en el caso particular de una sustitución de aminoácidos, se debe indicar la posición del residuo aminoácido donde se lleva a cabo dicha modificación, y el correspondiente aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia. Se le recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del CAR reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incorporar en la reivindicación independiente las secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) de las CDRs comprendidas en las regiones variables VH y VL de la molécula de unión a antígeno del CAR reclamado.
- La reivindicación 1 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, define un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que se une específicamente a STEAP1 en términos parciales de su estructura aminoácida, al indicar que dicha molécula podría comprender únicamente una CDR1-VH, una CDR2-VH, una CDR3-VH, una CDR1-VL, una CDR2-VL o una CDR3-VL de las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera de dicho dominio de unión a antígeno. Se le aclara al solicitante que, la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada una de las CDRs y, por eso se debe definir exclusivamente en términos de la estructura aminoácida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL); o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera completa; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que caracterizan las regiones variables VH y VL de la molécula de unión a antígeno del CAR reclamado, de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 1 y 22 no son claras porque definen un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que se une específicamente a STEAP1, en términos de elementos de la descripción al indicar dicha molécula

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

comprende “g) una CDR1 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR1 de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o h) una CDR2 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR2 de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o (...) o m) una secuencia de cadena pesada variable que difiere en no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 restos de la secuencia de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1 (...)” y que comprende “(...) a) una región VH del clon 2F3 y una región VL del clon 2F3; (b) una región VH del clon 11C2 y una región VL del clon 11C2; (c) una región VH del clon 1A1 y una región VL del clon 1A1; (d) una región VH del clon 7A4 y una región VL del clon 7A4 (...)”. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción, ya que dicha referencia no permite distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el CAR exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas.

- Las reivindicaciones 6, 7, 10 y 11 no son claras porque definen un receptor de un antígeno quimérico (CAR) en términos de que este comprende un dominio coestimulador CD28 que “(...) comprende una secuencia que difiere en no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0 restos de aminoácidos de la secuencia de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, o SEQ ID NO: 8”; o un dominio coestimulador CD8 que “(...) comprende una secuencia que difiere en no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0 restos de aminoácidos de la secuencia de SEQ ID NO: 14”; o un dominio de activación CD3 zeta que “(...) comprende una secuencia que difiere en no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0 restos de aminoácidos de la secuencia de SEQ ID NO: 10”, que son definiciones imprecisas y especulativas que no permiten establecer la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dichos dominios coestimuladores y de activación del CAR reclamado. Además, no se indica si se realiza algún tipo de mutación de aminoácidos (sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos) sobre los dominios coestimuladores y de activación, en donde, en el caso particular de una sustitución de aminoácidos, se debe indicar la posición del residuo aminoácido donde se lleva a cabo dicha modificación, y el correspondiente aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incorporar en las mencionadas reivindicaciones las secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan los dominios coestimuladores CD28 y CD8; y el dominio de activación CD3 zeta del CAR desarrollado en la presente invención.
- Las reivindicaciones 1 y 22 no son concisas porque reclaman un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que se une específicamente a STEAP1, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- La reivindicación 38 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque no define un polipéptido en términos de sus características técnicas esenciales, es

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

decir indicando la estructura aminoácida particular (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza los constructos mencionados en dicha reivindicación. Además, dicha definición abarca un sinnúmero de polipéptidos los cuales no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para generar un CAR capaz de reconocer y unirse al antígeno STEAP1. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los polipéptidos generados, teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo.

- Las reivindicaciones 38, 44 y 57 no son claras porque definen un polipéptido y un polinucleótido en términos de elementos de la descripción al indicar dichas moléculas comprenden respectivamente “(...) la secuencia de aminoácidos del constructo 2F3-CD28T-CD28-41BB, constructo 2F3-CD28T-CD28, constructo 2F3-CD28T-41BB, constructo 2F3-C8K-CD28, constructo 2F3-C8K-41BB, constructo 11C2-CD28T-CD28-41BB, constructo 11C2-CD28T-CD28, constructo 11C2-CD28T-41BB, constructo 11C2-C8K-CD28, constructo 11C2-C8K-41BB, constructo 1A1-CD28T-CD28-41BB, constructo 1A1-CD28T-CD28, constructo 1A1-CD28T-41BB, constructo 1A1-C8K-CD28, constructo 1A1-C8K-41BB, constructo 7A4-CD28T-CD28-41BB (...)” y “(...) codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, en donde la molécula de unión a antígeno comprende una CDR3 de cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, el clon 7A5 o el clon 14C1”. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción, ya que dicha referencia no permite distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el polipéptido y el polinucleótido exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando la estructura aminoácida o nucleótida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) que los caracteriza.
- Las reivindicaciones 44, 57, 66 a 71 no son claras y no presentan sustento en la descripción porque no definen un polinucleótido en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura nucleotídica particular (Con su respectivo SEQ ID No.) que codifica el receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 de la invención. Además, dicha definición abarca un sinnúmero de polinucleótidos los cuales no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad para codificar un CAR o un TCR capaz de reconocer y unirse al antígeno STEAP1. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los polinucleótidos generados, teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 44, 57, 66 a 71 no son concisas porque reclaman un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que se une específicamente a STEAP1, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.

- Las reivindicaciones 1 a 3, 6, 7, 10, 11, 22 y 57, no son claras porque las expresiones “al menos” y “en no más”, son imprecisas y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2021/0000660 el 22 de enero de 2021), no presenta evidencia técnica concreta y explícita para reclamar las siguientes invenciones: (i) Un receptor quimérico para antígeno que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, en donde la molécula de unión a antígeno comprende: a) una CDR1 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89, 99, 109, 119, 129 o 139; o b) una CDR2 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 90, 100, 110, 120, 130 o 140; o c) una CDR3 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91, 101, 111, 121, 131 o 141; o d) una CDR1 de cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94, 104, 114, 124, 134 o 144; o e) una CDR2 de cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, 105, 115, 125, 135 o 145; o f) una CDR3 de cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID: 96, 106, 116, 126, 136 o 146; o g) una CDR1 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR1 de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o h) una CDR2 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR2 de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o i) una CDR3 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR3 de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

clon 14C1; o j) una CDR1 de cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR1 de cadena ligera variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o k) una CDR2 de cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR2 de cadena ligera variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o l) una CDR3 de cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de CDR3 de cadena ligera variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o m) una secuencia de cadena pesada variable que difiere en no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 restos de la secuencia de cadena pesada variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1; o n) una secuencia de cadena ligera variable que difiere en no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 restos de la secuencia de cadena ligera variable del clon 2F3, el clon 11C2, el clon 1A1, el clon 7A4, o el clon 7A5, o el clon 14C1 (Reivindicación 1); (ii) un receptor quimérico para antígeno que comprende “cualquier” estructura aminoácida para la región variable de cadena pesada (VH); “cualquier” estructura aminoácida para la región variable de cadena ligera (VL); “cualquier” estructura aminoácida para el dominio coestimulador; y “cualquier” estructura aminoácida para el dominio de activación; (iii) un polipéptido aislado que comprenda “cualquier” estructura aminoácida para “cualquier” constructo CAR; y (iv) un polinucleótido aislado que comprenda “cualquier” estructura nucleotídica que codifica “cualquier” receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR). En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo únicamente evidencia la generación de treinta constructos CAR los cuales se encuentran caracterizados por secuencias de aminoácidos específicas para las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en las regiones variables de cadena pesada (VH) y en las regiones variables de cadena ligera (VL) del dominio de unión STEAP1; y por secuencias de aminoácidos específicas para los dominios coestimuladores y para los dominios de activación (Págs. 10, 46 a 102, Tabla 1).

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US2017183420 que divulga un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 (Página 20, Párr. [0184]), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** (i) receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 2F3), en donde dicha molécula de unión se caracteriza por una CDR1-VH de SEQ ID NO: 89; CDR2-VH de SEQ ID NO: 90; CDR3-VH de SEQ ID NO: 91; CDR1-VL de SEQ ID NO: 94; CDR2-VL de SEQ ID NO: 95; y CDR3-VL de SEQ ID NO: 96. Además, comprende un dominio coestimulador y un dominio de activación; y (ii) un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

que se une específicamente a STEAP1 (clon 2F3) (reivindicaciones 1 a 65 – Todas parcialmente; reivindicación 66 - Completamente).

- **Grupo inventivo 2:** (i) receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 11C2), en donde dicha molécula de unión se caracteriza por una CDR1-VH de SEQ ID NO: 99; CDR2-VH de SEQ ID NO: 100; CDR3-VH de SEQ ID NO: 101; CDR1-VL de SEQ ID NO: 104; CDR2-VL de SEQ ID NO: 105; y CDR3-VL de SEQ ID NO: 106. Además, comprende un dominio coestimulador y un domino de activación; y (ii) un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 11C2) (reivindicaciones 1 a 65 – Todas parcialmente; reivindicación 67 - Completamente).
- **Grupo inventivo 3:** receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 1A1), en donde dicha molécula de unión se caracteriza por una CDR1-VH de SEQ ID NO: 109; CDR2-VH de SEQ ID NO: 110; CDR3-VH de SEQ ID NO: 111; CDR1-VL de SEQ ID NO: 114; CDR2-VL de SEQ ID NO: 115; y CDR3-VL de SEQ ID NO: 116. Además, comprende un dominio coestimulador y un domino de activación; y (ii) un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 1A1) (reivindicaciones 1 a 65 – Todas parcialmente; reivindicación 68 - Completamente).
- **Grupo inventivo 4:** receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 7A4), en donde dicha molécula de unión se caracteriza por una CDR1-VH de SEQ ID NO: 119; CDR2-VH de SEQ ID NO: 120; CDR3-VH de SEQ ID NO: 121; CDR1-VL de SEQ ID NO: 124; CDR2-VL de SEQ ID NO: 125; y CDR3-VL de SEQ ID NO: 126. Además, comprende un dominio coestimulador y un domino de activación; y (ii) un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 7A4) (reivindicaciones 1 a 65 – Todas parcialmente; reivindicación 69 - Completamente).
- **Grupo inventivo 5:** receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 7A5), en donde dicha molécula de unión se caracteriza por una CDR1-VH de SEQ ID NO: 129; CDR2-VH de SEQ ID NO: 130; CDR3-VH de SEQ ID NO: 131; CDR1-VL de SEQ ID NO: 134; CDR2-VL de SEQ ID NO: 135; y CDR3-VL de SEQ ID NO: 136. Además, comprende un dominio coestimulador y un domino de activación; y (ii) un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 7A5) (reivindicaciones 1 a 65 – Todas parcialmente; reivindicación 70 - Completamente).
- **Grupo inventivo 6:** receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 14C11), en donde dicha molécula de unión se caracteriza por una CDR1-VH de SEQ ID NO: 139; CDR2-VH de SEQ ID NO: 140; CDR3-VH de SEQ ID NO: 141; CDR1-VL de SEQ ID NO: 144; CDR2-VL de SEQ ID NO: 145; y CDR3-VL de SEQ ID NO: 146.

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

Además, comprende un dominio coestimulador y un domino de activación; y (ii) un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 (clon 14C11) (reivindicaciones 1 a 65 – Todas parcialmente; reivindicación 71 - Completamente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de julio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20170183420	“T cell modifying compounds and uses thereof”	29 de junio de 2017
D2	WO2018102795	“Synthetic immune receptors and methods of use thereof”	07 de junio de 2018

D1¹ divulga una célula T modificada genéticamente que expresa un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que una secuencia exógena que codifica un CAR está integrada en el genoma de la célula T y, además, en la que la expresión de al menos un gen de punto de control inmunológico endógeno es reprimida por modificar genéticamente el gen del punto de control inmunológico en la célula T, en el que el gen del punto de control inmunológico es un gen del receptor de muerte programada PDCD1 o un gen CTLA-4 (Pág. 49, Reiv. 1).

D2² divulga receptores inmunes sintéticos (SIR), ácidos nucleicos que codifican los SIR, métodos para producir y usar dichos SIR, por ejemplo, en terapia celular adoptiva (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

¹<https://patents.google.com/patent/US20170183420A1/en?q=US2017183420+>

²<https://patents.google.com/patent/WO2018102795A2/en?q=WO2018102795>



Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 22 (NC2021/0000660 el 22 de enero de 2021) refiere a: *“Un receptor quimérico para antígeno que comprende: (a) una región VH del clon 2F3 y una región VL del clon 2F3; (b) una región VH del clon 11C2 y una región VL del clon 11C2; (c) una región VH del clon 1A1 y una región VL del clon 1A1; (d) una región VH del clon 7A4 y una región VL del clon 7A4; (e) una región VH del clon 7A5 y una región VL del clon 7A5; o (f) una región VH del clon 14C1 y una región VL del clon 14C1, en el que la región VH y VL están unidas por al menos un enlazador”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un receptor quimérico para antígeno que comprende una región VH y una región VL.	Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1. (Página 20, Párr. [0184]).
en el que la región VH y VL están unidas por al menos un enlazador.	el dominio de unión se deriva de un fragmento de anticuerpo Fab que se ha transformado en un scFv de cadena sencilla mediante la introducción de un enlazador flexible entre las cadenas de anticuerpo dentro del dominio de especificidad (Página 8, Párr. [0066]). el dominio de especificidad CAR es un ScFv. (Página 20, Párr. [0184]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 22 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el receptor de antígeno quimérico (CAR) puede comprender un dominio bisagra extracelular y un dominio transmembrana tal como CD8; y un dominio de señalización del receptor de células T intracelular tal como CD28 y CD3 zeta (Página 8, Párr. [0068]).

Por otro lado, D1 divulga una composición para el tratamiento terapéutico de un sujeto que lo necesite que comprende células T modificadas o TILs que comprenden una nucleasa específica de PD1 o CTLA-4, una nucleasa específica de puerto seguro, al menos un donante transgénico que codifica una CAR, un segundo donante transgénico y cualquier combinación de nucleasas y donantes de estos. En algunos aspectos, los donantes transgénicos codifican un TCR específico de TAA (Página 3, Párr. [0020]). Además, D1 divulga los polinucleótidos que codifican los CAR de la invención, que se suministran a través de un sistema de administración viral junto con un ARNm que codifica nucleasas específicas de HPRT y nucleasas específicas de PD1 o CTLA-4 (Página 14, Párr. [0117]).

Las reivindicaciones 23 a 65 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0000660 el 22 de enero de 2021) refiere a: *“Un receptor quimérico para antígeno que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, en donde la molécula de unión a antígeno comprende: a) una CDR1 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89, 99, 109, 119, 129 o 139; o b) una CDR2 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 90, 100, 110, 120, 130 o 140; o c) una CDR3 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91, 101, 111, 121, 131 o 141; o (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un receptor quimérico para antígeno caracterizado por una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 que comprende:	Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1. (Página 20, Párr. [0184]).	Polipéptido receptor de antígeno quimérico (CAR) (Página 29, Párr. [0019] - Páginas 386, Reiv. 159 – Páginas 387, Reiv. 160 a 165). Polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor inmune sintético (SIR) (Página 349, Reiv. 1).
a) una CDR1 de cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 3, 2, 1 o 0 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89	No menciona	dominio de unión al antígeno STEAP1 caracterizado por CDR-VH_1-3 comprendidas en una VH de SEQ ID NO: 12252; y CDR-VL_1-3 comprendidas en una VL de SEQ ID NO: 12133 (Páginas 118 y 129, Tabla 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1, el cual además se caracteriza por un dominio bisagra extracelular y un dominio transmembrana tal como CD8; y un dominio de señalización del receptor de células T intracelular tal como CD28 y CD3 zeta (Página 8, Párr. [0068] - (Página 20, Párr. [0184])).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 divulgado en D1, consiste en la estructura aminoácida que caracteriza la región determinante de complementariedad CDR-H1 de la solicitud, que difiere en no más de 3, 2, 1 restos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la reivindicación independiente no define un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 en términos de sus características técnicas esenciales, es decir mencionando i) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del dominio de unión VH/VL que se une específicamente a STEAP1; (ii) el tipo y la estructura aminoácida del dominio coestimulante (por ejemplo,

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

dominio coestimulador CD28 o CD8); y (iii) el tipo y la estructura aminoácida del dominio activador (por ejemplo, dominio de activación CD3 zeta).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 conocido en D1 con el fin de proporcionar un receptor de antígeno quimérico (CAR) alternativo?

Sin embargo, el incluir un dominio de unión a antígeno que reconozca específicamente a STEAP1 en un receptor de antígeno quimérico para regular la actividad de STEAP1, ya está divulgado en D2 que se refiere a una célula inmune que comprende una pluralidad de polipéptidos SIR (receptores inmunes sintéticos) que se dirigen a un antígeno diana. Además, dicha célula inmune comprende al menos un polipéptido receptor de antígeno quimérico (CAR) (Página 29, Párr. [0019]). En realizaciones particulares, se menciona que los SIR comprenden un dominio de unión al antígeno STEAP1 caracterizado por tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) CDR-VH_1-3 comprendidas en una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 12252; y tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) CDR-VL_1-3 comprendidas en una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 12133 (Página 118 y 129, Tabla 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el dominio de unión al antígeno a STEAP1 que se expresa en célula inmune que comprende un polipéptido receptor de antígeno quimérico (CAR) del D2 en el receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona una composición para el tratamiento terapéutico de un sujeto que lo necesite que comprende células T modificadas o TILs que comprenden una nucleasa específica de PD1 o CTLA-4, una nucleasa específica de puerto seguro, al menos un donante transgénico que codifica una CAR, un segundo donante transgénico y cualquier combinación de nucleasas y donantes de estos. En algunos aspectos, los donantes transgénicos codifican un TCR específico de TAA (Página 3, Párr. [0020]). Además, D1 divulga los polinucleótidos que codifican los CAR de la invención, que se suministran a través de un sistema de administración viral junto con un ARNm que codifica nucleasas específicas de HPRT y nucleasas específicas de PD1 o CTLA-4 (Página 14, Párr. [0117]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20170183420	22 a 65	Novedad
D1	US20170183420	1 a 21	Nivel inventivo
D2	WO2018102795	1 a 21	Nivel inventivo



Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0000660		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/042245		17 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 18/07/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante AMGEN INC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	72 a 79	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	1 a 65 – Todas parcialmente; 67 a 71 – Completamente.		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 66.
Palabras clave utilizadas	Chimeric antigen receptor (CAR) antigen binding molecule that specifically binds to STEAP1, Metalloreductase STEAP1, engineered immune cells (such as CARs or TCRs), SEQ ID NO:
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/30, A61K 39/00, C07K 14/725, A61P 35/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2021/0000497	20/01/2021	-	-	A
ISA/EPO	US2016175358	23/06/2016	-	-	A
	WO2017055388	06/04/2017	-	-	A
	US2017183420	29/06/2017	1 a 21	(Página 8, Párr. [0066]). (Página 8, Párr. [0068]). (Página 14, Párr. [0117]). (Página 20, Párr. [0184]).	Y
			22 a 65		X
	WO2018102795	07/06/2018	22 a 65	(Página 29, Párr. [0019] - Páginas 386, Reiv. 159 – Páginas 387, Reiv. 160 a 165). (Página 118 y 129, Tabla 5).	Y
Patbase	US2015368360	24/12/2015	-	-	A
	WO2017027291	16/02/2017	-	-	A
	WO2018086139	17/05/2018	-	-	A
	US2016122766	05/05/2016	-	-	A
	US2015307623	29/10/2015	-	-	A
	US2017313759	02/11/2017	-	-	A

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.



Oficio N° 9296 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0000660

fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (11/05/2023)	

