

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 30753

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0016586, por UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “DIVERSOS DOMINIOS DE ENLACE DE ANTÍGENOS, NUEVAS PLATAFORMAS Y OTRAS MEJORAS PARA TERAPIA CELULAR”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/035096 del 1 de junio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 916 el 29 de enero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 3095 de 21 de febrero de 2024, 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° NC2020/0016586 el 10 de julio de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 18 que reemplazan las originalmente presentadas. Sin embargo, no se acepta este último capítulo reivindicatorio porque las reivindicaciones 1 a 18 modificadas reclaman “*Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z, en donde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z en donde: i. ii. los fragmentos vL y vH están directamente unidos a la cadena CD3z; o los fragmentos vL y vH están operativamente unidos a las cadenas CD3z a través de un enlazador, donde el enlazador tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037; y en donde la cadena CD3z comprende un polipéptido que tiene la secuencia de SEQ ID NOs: 4064 o 4066; y en donde el fragmento vH tiene una secuencia como se establece en cualquiera de los SEQ ID NOs: 4192 a 4264, 9662 a 9691, 11464 a 11466, y 14417 a 14446 y el fragmento vL que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de los SEQ ID NOs: 4118 a 4190, 9631 a 9660, 11460 a 11462 y 14386 a 14415; y en donde cuando dos de dichas cadenas se coexpresan en la misma célula, los fragmentos vL y vH pueden unirse a su antígeno cognado y transmitir una señal de célula T y en donde el antígeno se selecciona del grupo que consiste en BCMA, CD19, CD22, CD20, Integrina B7, Her2, TSHR, PSMA, MSLN, EGFRviii, DLL3, Nectin4, Receptor de prolactina, Muc17, CD70, CDH19, CD16ORF54, VISTA, GPC3, PRLR, Muc5Ac, FCRH5, LYPD1, EMR2, gpNMB, RNF43, CD44v6, Robo4, CEA, Her3, FOLR1, CLDN6, MMP16, UPK1B, BMPR1B, Ly6E, STEAP2, CD79b, WISP1, SLC34A2, STEAP1, Liv1, Cripto,*

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

gpA33, ROR1, CLL1, FLT3, IL1RAP, Her2, CD133, IL13Ra2 y MPL". Lo anterior considerando que, las modificaciones presentadas incluyen un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z y en donde, los fragmentos VH y VL se unen a un antígeno, en donde el antígeno es "STEAP2", dicho antígeno no había sido divulgado en la solicitud presentada inicialmente. Por lo que, no se evidencia que los cambios presentados se encuentren dentro del alcance de lo divulgado inicialmente. En consecuencia, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2020/0016586 del 16 de noviembre de 2023.

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 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0016586 del 16 de noviembre de 2023 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar receptores de antígeno quiméricos (CAR) que no generen toxicidades como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y neurotoxicidades.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una plataforma de receptores inmunes sintéticos, denominados zSIR, que contienen dos cadenas CD3z, donde un fragmento vL de un anticuerpo puede unirse a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH puede unirse a la otra cadena CD3z. Cuando las dos cadenas de este tipo (por ejemplo, vL-CD3z y vH-CD3z) se coexpresan en la misma célula, los fragmentos vL y vH pueden unirse a su antígeno afín y transmitir una señal de célula T.

Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en los literales a) y d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"No serán patentables:

a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; (...)"

(...) 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 12 y 13 no es patentable, toda vez que, reclama células madre embrionarias, lo que se considera contrario a la moral.

En concordancia con lo anterior, cabe resaltar que la no existencia de una norma que prohíba o regule la explotación de una invención no es causal para considerarla moral o

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

no. La Corte Constitucional en su Sentencia T-129 de 2015 define que la moral exigida por el derecho en el Estado constitucional “(...) *corresponde a un código de conducta, aceptado, deseable e interiorizado por la sociedad, cuyo contenido está delimitado por un contexto específico y una situación concreta (...)*”.

Asimismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina señala en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 que: *“Razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, como los genes, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales.*

(...) Dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados.” (Subrayado fuera de texto).

Por otra parte, el objeto de la reivindicación 13 tampoco es patentable de acuerdo con el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486, porque reclama una célula autóloga o alogénica, lo que hace referencia implícita a un método de tratamiento, ya que las expresiones “*autóloga*” y “*alogénica*” se refieren al origen de las células que serán administradas al paciente.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético, pero no lo define mediante sus características técnicas esenciales completas, ya que no menciona la SEQ ID NO del polinucleótido o de las secuencias que codifican las cadenas CD3z, los dominios VH y VL y el enlazador. Adicionalmente, no define el antígeno al que se unen los fragmentos VL y VH y la solicitud no ha explorado cualquier dominio VH y VL que reconocen cualquier antígeno, enlazados a dos cadenas CD3z. Cabe resaltar que, únicamente los polinucleótidos de SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 y 553 codifican receptores que tienen la estructura reivindicada.

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque la expresión “*el enlazador se deriva de anticuerpos*” es ambigua y no permite establecer con certeza la estructura a la que se refiere. Además, no hay evidencia en la descripción del uso de cualquier secuencia enlazadora “*derivada de anticuerpos*” y solamente se emplean las regiones IgCL o IgG1-CH1.

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

La reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque la referencia *“un fragmento vH complementario del anticuerpo”*, no se menciona en la descripción y tampoco define de manera inequívoca la estructura en cuestión.

La reivindicación 2 no es clara porque indica que *“el enlazador codifica un polipéptido que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037”*, pero dichas secuencias comprenden enlazadores que no se derivan de anticuerpos, tales como los enlazadores EAAAK, E-coil, K-coil, PG4SP, MYC, HIS, entre otros, por lo que no es coherente con la reivindicación 1, de la que depende.

La reivindicación 2 no es clara, ya que menciona que *“el enlazador codifica un polipéptido (...)”*, lo que carece de sentido biológico porque un enlazador es una secuencia de aminoácidos y no puede codificar un polipéptido.

Las reivindicaciones 2 y 4 no son claras y carecen de sustento porque el preámbulo reclama un polinucleótido, pero este pretende definirse por la secuencia de aminoácidos que codifica. Asimismo, se refieren a secuencias con 95% de identidad respecto a las mencionadas, pero no se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de las secuencias señaladas que correspondan con los porcentajes de identidad reclamados. Se le recuerda al solicitante que los porcentajes de identidad no definen de manera concreta la secuencia, dado que no especifican los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencia que exceden lo explorado en la solicitud.

La reivindicación 7 no es clara ni está sustentada en la descripción porque menciona que el polinucleótido *“es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales”*, lo cual no es una característica del polinucleótido y corresponde a un resultado a alcanzar. En adición a lo anterior, señala una lista de módulos accesorios *“y cualquier combinación de los mismos”*, pero la solicitud no ha explorado el sinnúmero de combinaciones reclamadas.

Las reivindicaciones 9 y 10 carecen de sustento porque numeran una larga lista de antígenos que son reconocidos por los fragmentos VH y VL, así como secuencias que caracterizan dichos fragmentos. Sin embargo, no hay evidencia de la obtención de receptores CD3z (zSIR) que se unan al sinnúmero de antígenos reclamados y únicamente se describen los zSIR que comprenden dos cadenas CD3z, unidas a los fragmentos VH y VL directamente o mediante un enlazador IgCL o IgG1-CH1, caracterizados por las SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553 y que reconocen los antígenos CD19 o BCMA.

La reivindicación 10 no es clara ni tiene sustento porque se refiere a secuencias de regiones VH y VL, pero no define las parejas específicas VH/VL que permiten la unión al antígeno y tal como se encuentra redactada, se generarían múltiples combinaciones que comprenderían incluso fragmentos no funcionales.

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información: (...) e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, (...)”

De acuerdo con lo anterior, esta Oficina informa que no hay suficiencia para un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético que comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL de un anticuerpo se une a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento VH complementario del anticuerpo se une a la otra cadena CD3z, directamente o a través de un enlazador que se deriva de anticuerpos. La solicitud no presenta un desarrollo concreto y explícito de cualquier receptor que comprenda cualquier fragmento VH y cualquier fragmento VL que reconozcan cualquier antígeno, unidos a las cadenas CD3z mediante cualquier enlazador “derivado de anticuerpos”. La descripción solamente da cuenta de polinucleótidos que codifican receptores que tienen secuencias particulares (SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553), que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL, que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de junio 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
D2	WO2017/070608	“Antibody/T-cell receptor chimeric constructs and uses thereof”	27 de abril de 2017
D4	Nolan, K. F., et al., <i>Clin Cancer Res.</i>	“Bypassing Immunization: Optimized Design of “Designer T Cells” against Carcinoembryonic Antigen (CEA)-expressing Tumors, and Lack of Suppression by Soluble CEA”	01 de diciembre de 1999

D2¹ divulga construcciones quiméricas anticuerpo-TCR que comprenden una fracción de anticuerpo que se une específicamente a un antígeno diana fusionado a un TCRM capaz de reclutar al menos un módulo de señalización asociado al TCR (Resumen).

D4² divulga la construcción de receptores quiméricos de inmunoglobulina-células T (IgTCR) con especificidad para el antígeno carcinoembrionario (CEA), con el fin de evaluar la estructura óptima de los IgTCR para el tratamiento del cáncer. Los dominios de unión a antígeno de un anticuerpo humanizado se combinaron con cadenas de señalización de los IgTCR para producir cuatro IgTCR quiméricos diferentes: fragmento Fv de cadena simple (sFv)-ζ, fragmento de unión a antígeno (Fab)-ζ, sFv-ε y Fab-ε (Pág. 3928, Resumen).

Examen de Patentabilidad

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017070608A1/en?q=WO2017070608>

²Nolan, K. F., Yun, C. O., Akamatsu, Y., Murphy, J. C., Leung, S. O., Beecham, E. J., & Junghans, R. P. (1999). Bypassing immunization: optimized design of “designer T cells” against carcinoembryonic antigen (CEA)-expressing tumors, and lack of suppression by soluble CEA. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 5 (12), 3928–3941. Recuperado desde: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/5/12/3928/287723/Bypassing-Immunization-Optimized-Design-of>

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

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 (NC2020/0016586 del 16 de noviembre de 2023) se refiere a: “*Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende	Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: (Pág. 79, Párr. [0210], Pág. 232, Reiv. 31)	Un receptor quimérico de inmunoglobulina-células T (IgTCR) que comprende (Pág. 3930, Col. Izq., Párr. 3, Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1)
dos cadenas CD3z	No menciona	Dos cadenas CD3z (ver Fab-ζ) (Fig. 1)
en dónde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH complementario del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z en donde:	Una primera cadena que comprende un primer dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VH y CH1 y un primer dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR, y Una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VL y CL y un segundo dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B)	Un fragmento Fab se une a cada cadena CD3z mediante una región bisagra natural de la cadena H de IgG γ1 humana (Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1)
i. los fragmentos vL y vH están directamente unidos a la cadena CD3z; o ii. los fragmentos vL y vH están operativamente unidos a las cadenas CD3z a través de un enlazador, donde el enlazador se deriva de anticuerpos.	El primer y segundo TCRD comprenden un dominio intracelular que contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020])	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: una primera cadena que contiene un primer dominio de unión a antígeno que incluye los dominios de anticuerpo VH y CH1 y un primer dominio receptor de células T (TCRD), que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VL y CL y un segundo dominio receptor de células T (TCRD), que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B). D2 menciona que el primer y segundo TCRD comprenden un dominio intracelular que



Ref. Expediente N° NC2020/0016586

contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y que el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico divulgado en D2, consiste en que el receptor reclamado comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL se une a una cadena CD3z y un fragmento VH se une a la otra cadena CD3z.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un fragmento VL unido a una cadena CD3z y un fragmento VH unido a la otra cadena CD3z proporcione un receptor de antígeno quimérico (CAR) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un CAR que presenta eficacia antitumoral *in vivo*, un perfil de seguridad mejorado y reducción en la inducción de citocinas, ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42).

Además, la solicitud no presenta pruebas relacionadas con el formato reivindicado. De hecho, se describen solamente polinucleótidos que codifican los receptores que tienen las secuencias SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553, que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL y que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA. No obstante, ninguno de los ensayos divulgados en los ejemplos corresponde a dichos receptores, por lo que no se puede asociar un efecto técnico a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico conocido en D2 con el fin de proporcionar otro receptor de antígeno quimérico alternativo?

Sin embargo, el incluir dos cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno en un receptor de antígeno quimérico, ya está divulgado en D4 que se refiere a un receptor quimérico de inmunoglobulina-células T (IgTCR) que comprende dos cadenas CD3z y un fragmento Fab unido a cada cadena CD3z, mediante una región bisagra natural de la cadena H de IgG γ 1 humana (ver Fab- ζ) (Pág. 3930, Col. Izq., Párr. 3, Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1). El documento menciona que la cadena CD3z (ζ) es más potente para la señalización que la cadena homóloga FcR γ y que, estudios publicados en los que se utilizaron cadenas aisladas del TCR fusionadas a dominios extracelulares irrelevantes, mostraron que ϵ era más débil que ζ con respecto tanto a la producción de IL-2 como a la proliferación de células T (Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 3 y 4). Asimismo, establece la utilidad de los constructos Fab-TCR como una alternativa al uso de sFv cuando dichos fragmentos son inestables o pierden la afinidad por el antígeno (Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno del D4 en el receptor de antígeno quimérico de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el receptor comprende una señal coestimuladora derivada de CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, el antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C o B7-H3 (Pág. 31, Párr. [0140]). También divulga una célula efectora que expresa el polinucleótido y puede ser una célula T o NK (Pág. 232, Reivs. 34 y 35, Pág. 233, Reiv. 43), un vector que comprende el polinucleótido, donde el vector es un lentivirus (Pág. 74, Párrs. [0193] –

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

[0197]) y una composición que comprende el polinucleótido, el abTCR o la célula efectora y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 234, Reiv. 56).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polinucleótido que codifica un receptor de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la modificación a las reivindicaciones (Radicado N° NC2020/0016586 del 10 de julio de 2024)

El solicitante argumenta *“Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:”*

Al respecto se aclara que, no se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones presentadas, dado que, no cumplen con lo estipulado en el Art. 34 de la Decisión 486, siendo que se reclama *“Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z, en donde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z (...)”* y en donde el antígeno se selecciona del grupo que consiste en *“STEAP2”*, sin embargo, esta Oficina encuentra que dicho antígeno no fue considerado en la solicitud radicada inicialmente. Por lo que, la modificación a las reivindicaciones no cumple con lo estipulado en el artículo 34 de la Decisión 486. En consecuencia, fue tenido en cuenta el capítulo reivindicatorio radicado bajo N° NC2020/0016586 del 16 de noviembre de 2023.

Argumentos respecto a la materia exceptuada de patentabilidad

El solicitante argumenta *“En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora acerca de que las reivindicaciones 12 y 13 no son patentables toda vez que, reclaman células madre embrionarias, la solicitante desea eliminar la reivindicación 13 e insistir en la reivindicación 12, ya que esta última no reclama células madre embrionarias”.*

Al respecto se aclara que, revisando las objeciones realizadas a las reivindicaciones 12 y 13, se encuentra que, son pertinentes porque corresponden a excepciones a la patentabilidad de acuerdo con el art. 20 literales (a) y (d), siendo que, se relacionan con la modificación de células madres embrionarias, lo que va contra la moral y porque mencionan células autólogas o alogénicas, lo que se relaciona con el origen de las células, las cuales son empleadas con fines terapéuticos al devolverlas a un paciente. Además, se desea señalar que, la reivindicación 12 tiene un objeto más amplio que la reivindicación 13, por lo que aun eliminando la reivindicación 13, se mantendría la objeción sobre la reivindicación 12, de acuerdo con lo divulgado por la solicitud.

Argumentos respecto a la claridad y sustento de las reivindicaciones

El solicitante argumenta *“En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético, pero no lo define mediante sus características técnicas esenciales completa, ya que no menciona la SEQ ID NO del polinucleótido o de las secuencias que codifican las cadenas CD3z, los dominios VH y VL y el enlazadores; la solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado con los siguientes cambios:*

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

- Se incluyen características técnicas de las reivindicaciones 2, 4, 9 y 10 dentro de la reivindicación 1; y
- Se elimina la referencia al porcentaje de identidad de 95% respecto a la secuencia del polinucleótido de referencia”

Al respecto se aclara que, las objeciones por claridad y sustento en la descripción continúan siendo pertinentes dado que, la reivindicación independiente no define el polinucleótido reclamado por su SEQ ID NO concreta, ni menciona las SEQ ID NO que codifican cada componente del receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR). De igual manera, no define el antígeno al que se unen los fragmentos VH y VL del receptor, siendo que, al encontrarse tan general incluye un sinnúmero de estructuras no exploradas ni contempladas en la solicitud.

El solicitante argumenta “(...) zSIR es una tecnología de plataforma que puede usarse para apuntar a muchos antígenos diferentes; por lo tanto, restringir las reivindicaciones a las secuencias de los dominios vL y vH dirigidos a CD19 y BCMA que se presentaron como ejemplos sería indebidamente restrictivo ya que alguien puede simplemente usar un dominio vL/VH diferente para apuntar al mismo antígeno o a un antígeno diferente. Además, la solicitud describe varios vL y vH adicionales y el correspondiente CD3z SIR. Por ejemplo, las Tablas 3 y 4 de la solicitud proporcionan la SEQ ID NO de 136 fragmentos vL y vH y la descripción establece que estos se pueden usar en la construcción de zSIR. Se proporcionan secuencias vL y vH adicionales en PCT/US2017/024843 y PCT/US2017/64379 que se incorporan como referencia en la presente solicitud. Además, la Tabla 6 describe varios CAR y CAR de próxima generación (incluidos CD3z SIR o zSIR) dirigidos a BCMA y basados en los dominios vL y vH de BCMA-Am06. Entre estos, las clases CAR 30, 37 y 49 son zSIR (o CD3z-SIR). La Tabla 7 describe varias construcciones CAR y CAR de próxima generación que comprenden diferentes pares vL/vH y se dirigen a diferentes antígenos y enseña que: “El orden de las diferentes construcciones de CAR en la Tabla 7 es como se muestra en la Tabla 6 para los CAR basados en BCMA-Am06-HL.” (ver descripción página 65 líneas 23 a 25). Por tanto, las construcciones CAR en las posiciones 30, 37 y 49 de cada serie son un zSIR. Por ejemplo, la serie 4 (SEQ ID NO (DNA): 867-915 y SEQ ID NO (PRT): 4830-4871) describe CAR, incluidos los CAR de próxima generación, dirigidos a CD19 con fragmentos vL y vH derivados de hu-CAT18-Anticuerpo 1-HL. Las CAR SEQ ID NO (ADN): 896, 903 y 915 y SEQ ID NO (PRT): 4852, 4859, 4871 representan zSIR. Como la Tabla 7 contiene un total de 136 series CAR, y cada serie comprende 3 zSIR, la solicitud describe más de 400 construcciones zSIR con sus secuencias.

Por lo tanto, la solicitante afirma que, según la evidencia previamente aportada, debería ser suficiente para permitir una reivindicación amplia para zSIR que comprenda cualquier dominio vL y vH. De esta manera, la solicitante desea insistir en la reivindicación independiente 1, según se modificó en esta respuesta”.

Al respecto se aclara que, la materia reclamada no define la SEQ ID NO del polinucleótido, asimismo, no define las SEQ ID NO de las regiones VH y VL del dominio de unión a antígeno, el antígeno y la SEQ ID NO del ligador. Siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier polinucleótido que comprenda dos cadenas CD3z, con dominios de unión VH y VL que reconozcan cualquier antígeno. En este orden de ideas, respecto a las tablas 3 y 4, es pertinente aclarar que, no se evidencia que la solicitud haya explorado CAR zSIR que comprenda construcciones de un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z, en donde aun cuando dichas tablas mencionan regiones VH, VL, scFv y CDRs de los dominios VH y VL, no se establece el formato de la construcción reclamada, ni evidencia técnica de su

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

obtención. Asimismo, se aclara que, no es posible considerar la información divulgada en las solicitudes de patente PCT/US2017/024843 y PCT/US2017/64379 dado que, la materia contenida en las mismas no hace parte de la solicitud bajo estudio. Sumando a lo anterior, aun cuando el solicitante presentase evidencia técnica de efecto, este se encontraría relacionado a una secuencia particular y no a cualquier polinucleótido recombinante que codifique un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprenda dos cadenas CD3z, en dónde cualquier fragmento VL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y cualquier fragmento VH del anticuerpo este operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z, en donde los fragmentos VL y VH estén unidos operativamente a la cadena CD3z o estén unidos mediante cualquier enlazador derivado de anticuerpos y en donde dichos fragmentos VL y VH se dirijan a cualquier antígeno. En este mismo sentido, se agrega que, la materia tal como se encuentra reclamada, no se asocia de manera clara y concreta con los componentes estructurales, de las construcciones CAR 30, 37 y 49 de la tabla 6, construcciones CAR de la tabla 7, o porciones del polinucleótido incompletas como las SEQ ID NO: 867-915, 896, 903 o 4871, o incluso secuencias no descritas en esta solicitud como la SEQ ID NO: 4852, 4859.

El solicitante argumenta *“Sin embargo, la solicitante en esta respuesta incluye nuevas reivindicaciones 9 a 18 que hacen referencia a un polinucleótido recombinante que tiene las secuencias SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553, según la sugerencia de la Examinadora”*.

Al respecto se aclara que, el capítulo reivindicatorio considerado no incluye las secuencias del polinucleótido mencionadas por el solicitante y sugeridas para la reivindicación independiente.

El solicitante argumenta *“En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 2 no es clara porque indica que: “el enlazador codifica un polipéptido que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037”, pero dichas secuencias comprenden enlazadores que no se derivan de anticuerpos, tales como los enlazadores EAAAK, E-coil, K-coil, PG4SP, MYC, HIS, entre otros, por lo que no es coherente con la reivindicación 1, de la que depende; la solicitante modifica la reivindicación 2 (nueva reivindicación 1) para hacer referencia a que el enlazador es el que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037”*.

Al respecto se aclara que, la reivindicación 2 se refiere a ligadores que no son derivados de anticuerpos, y que la materia referida carece claridad y sustento en la descripción porque, pretende referirse a un enlazador porque codifica un polipéptido.

El solicitante argumenta *“En respuesta a las observaciones de la Examinadora, la solicitante incluye las características esenciales de las reivindicaciones 2 y 4 dentro de la reivindicación 1 y elimina la expresión: “o secuencias con 95% de identidad con las mismas”*.

Al respecto se aclara que, las reivindicaciones 2 y 4 se refieren a porcentajes de identidad del 95% con secuencias particulares, lo que no establece los cambios concretos en los residuos del polinucleótido y, en consecuencia, no permite definir el alcance de las variantes pretendidas, incluyendo secuencias no exploradas por la solicitud.

El solicitante argumenta *“En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 7 no es clara ni está sustentada en la descripción porque menciona que el polinucleótido: “es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que*

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales”, lo cual no es una característica del polinucleótido y corresponde a un resultado a alcanzar; la solicitante elimina la expresión “aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales, donde el módulo accesorio” de la reivindicación 7”.

Al respecto se aclara que, la reivindicación 7 incluye expresiones relacionadas con resultados a alcanzar, los cuales restan claridad a la reivindicación y carecen de sustento en la descripción dado que, se menciona que el polinucleótido “es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales”, lo que no son características técnicas esenciales, que definan el polinucleótido.

El solicitante argumenta “En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que las reivindicaciones 9 y 10 carecen de sustento porque numeran una larga lista de antígenos que son reconocidos por los fragmentos VH y VL, así como secuencias que caracterizan dichos fragmentos; la solicitante elimina las reivindicaciones 9 y 10 e incluye sus características técnicas esenciales dentro de la reivindicación 1”.

Al respecto se aclara que, son pertinentes las objeciones a las reivindicaciones 9 y 10 por claridad y sustento dado que, relacionan una lista amplia de antígenos que son reconocidos por los fragmentos VH y VL, sin evidencia técnica en la descripción de la obtención de zSIR que comprenda cualquier fragmento VH y VL que se una a cualquiera de los antígenos mencionados, asimismo, las reivindicaciones tampoco definen estructuralmente dichos fragmentos.

El solicitante argumenta “(...) en esta reivindicación si hace referencia a parejas específicas VH/VL que permiten la unión al antígeno, teniendo en cuenta que las SEQ ID NOs: 4192 a 4264 correspondientes al fragmento vH tienen como pareja las SEQ ID NOs: 4118 a 4190 correspondientes al fragmento vL, de igual manera las SEQ ID NOs: 9662 a 9691 correspondientes al fragmento vH tienen como pareja las SEQ ID NOs: 9631 a 9660 correspondientes al fragmento vL, y así mismo con los siguientes 2 grupos de secuencias mencionados en la reivindicación 10 (ahora incluida en la reivindicación 1) tal y como se evidencia en la Tabla 3 de la descripción”.

Al respecto se aclara que, contrario a lo mencionado por el solicitante, la reivindicación no define en concreto las parejas de SEQ ID NO para VH y VL exploradas, siendo que, no hay sustento para cualquier combinación de las SEQ ID NO del dominio VH y SEQ ID NO del dominio VL mencionados.

Argumentos respecto a la descripción

El solicitante argumenta “En respuesta a esta observación, la solicitante considera que el capítulo reivindicatorio modificado que ahora se solicita, se encuentra adecuadamente limitado y soportado en la descripción”.

Al respecto se aclara que, la descripción no divulga de forma suficientemente clara y completa la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2020/0016586 del 16 de noviembre de 2023, porque la solicitud no presenta un desarrollo concreto y explícito de cualquier receptor que comprenda dos cadenas CD3z que comprendan cada una, cualquier fragmento VH y cualquier fragmento VL que reconozcan cualquier antígeno, unidos a las cadenas CD3z mediante cualquier enlazador

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

“derivado de anticuerpos”. Por lo cual, una persona capacitada en la materia requeriría de experimentación adicional para llevar a la práctica la invención.

Argumentos respecto al nivel inventivo

El solicitante argumenta “Precisamente, las enseñanzas contenidas en D2 y D4 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D2 y D4, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la presente invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el polinucleótido recombinante de la presente solicitud, considerando que, después de las modificaciones presentadas como respuesta al presente Oficio, a partir de ninguno de los documentos del estado de la técnica se puede llegar a la invención definida en la presente solicitud.

Con respecto al documento D4, la solicitante señala que la estructura de las construcciones es diferente a la de zSIR de la presente invención, ya que el documento D4 no describe una construcción en la que vL está unido a una cadena CD3z y vH está unido a otra cadena CD3z. Por el contrario, los dominios de unión al antígeno en D4 están compuestos de scFv o Fab. Además, D4 describe construcciones en las que los dominios de unión a antígeno (scFv o Fab) están unidos a dominios bisagra y IgG y1 o CD8 (ver página 3929, segundo párrafo, que faltan en el zSIR de la presente invención. El zSIR comprende el sistema extracelular dominio de CD3z, que falta en las construcciones descritas en D4.

Con respecto a las diferencias entre D2 y zSIR son que zSIR es estructural y funcionalmente distinto del Ab-TCR del documento D2 de la siguiente manera:

a) Las dos cadenas de TCR truncadas de D2 tienen una composición diferente (p. ej., TCRA y TCRb o TCRg y TCRd). Por tanto, Ab-TCR de D2 es un heterodímero de dos cadenas de TCR truncadas. Por el contrario, las dos cadenas de un zSIR se componen de cadenas CD3z. Por tanto, zSIR es un homodímero de cadenas CD3z.

b) zSIR comprende un dominio CD3z, mientras que Ab-TCR de D2 se asocia y recluta una proteína de señalización CD3z. Con respecto a la declaración de la Examinadora “D2 menciona además que el receptor puede comprender un módulo de señalización asociado a CD3 zeta TCR”, esta declaración pretende transmitir que el Ab-TCR puede comprender un módulo de señalización que recluta otros componentes del complejo CD3 zeta TCR, tales como cadenas CD3z, CD3e, CD3g, CD3d. Por el contrario, zSIR no comprende un módulo de señalización asociado a CD3zeta TCR y no recluta otros componentes del complejo CD3 zeta/TCR como las cadenas CD3z, CD3e, CD3g, CD3d. Como zSIR no comprende el módulo de señalización asociado a CD3zeta TCR, zSIR puede expresarse y es funcional en células distintas de las células T, como células NK y macrófagos que carecen de expresión de cadenas CD3e, CD3g y CD3d. Por el contrario, Ab-TCR de D2 puede expresarse sólo en aquellas células (es decir, células T) que expresan cadenas CD3e, CD3g, CD3d”.

Sea lo primero aclarar que, la solicitud reclama un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético- CD3z zSIR que comprende dos cadenas CD3z, en donde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH complementario del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z, en donde: los fragmentos vL y vH están directamente unidos a la cadena CD3z; o los fragmentos vL y vH están operativamente unidos a las cadenas CD3z a través de un enlazador, donde el enlazador se deriva de anticuerpos. Adicionalmente, se encuentra que, el documento D2, considerado el estado

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

de la técnica más cercano a la materia reclamada, ya divulga receptores ab-TCR que presentan eficacia antitumoral *in vivo*, un perfil de seguridad mejorado y reducción en la inducción de citocinas (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42). Además, menciona que el receptor puede comprender un módulo de señalización asociado a TCR de CD3 zeta. De manera que, el receptor de la solicitud corresponde a una alternativa a lo descrito en D2. Ahora si bien, la diferencia entre la solicitud y el estado de la técnica es que el receptor reclamado comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL se une a una cadena CD3z y un fragmento VH se une a la otra cadena CD3z, no es posible relacionar efecto técnico al amplio alcance de la materia reclamada, además, el CAR de D2 ya presenta eficacia antitumoral *in vivo*, un perfil de seguridad mejorado y la reducción en la inducción de citocinas (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42); asimismo se encuentra que, la solicitud no relaciona pruebas técnicas de haber explorado CAR con el formato reivindicado. En este punto, se reitera que, únicamente se describen polinucleótidos que codifican el receptor, relacionados con las SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553, los cuales reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA. Sin embargo, no hay evidencia técnica mediante ensayos o pruebas experimentales específicas que se puedan relacionar a dichos receptores, ni mucho menos al amplio alcance de la materia que se reclama.

El solicitante argumenta *“En cuanto a la objeción la Examinadora: “Primero, se aclara que dicha materia no había sido descrita en la solicitud bajo estudio, por lo que tales resultados no pueden considerarse como evidencia de un efecto técnico asociado con la materia reclamada en esta solicitud”, la solicitante argumenta que la solicitud proporciona orientación en varias ubicaciones en las que zSIR puede expresarse en células NK (p. ej., [00401-00406] de la solicitud PCT). En segundo lugar, la solicitante no puede presentar pruebas experimentales de todos los aspectos de la invención, ya que las pruebas experimentales son ejemplares. Finalmente, un experto en la técnica habría sabido que zSIR se puede expresar funcionalmente en células NK ya que no comprenden cadenas constantes de TCR y, por lo tanto, no necesitan las cadenas CD3e, CD3g y CD3d para su ensamblaje y expresión.*

d) El zSIR de la presente invención puede comprender dominios coestimuladores (por ejemplo, 41BB o CD28) que están ausentes en el Ab-TCR de D2

Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 a 18 actuales tienen nivel inventivo frente a los documentos D2 y D4”.

Al respecto se aclara que, contrario a lo mencionado por el solicitante, la solicitud no enseña evidencia mediante pruebas concretas y explícitas de la expresión del zSIR en células diferentes a linfocitos T, puesto que en todos los ejemplos que se presentan se tradujeron células T con los receptores y no hay evidencia de su expresión en otros tipos de células, como natural killer o macrófagos. Por lo que, dicho argumento respecto a la solicitud carece del respaldo técnico. Adicionalmente, respecto a los coestimuladores 41BB o CD28 mencionados por el solicitante, son elementos técnicos que no fueron incluidos en la materia tal como se reclama, siendo pertinente el polinucleótido recombinante del D2, dado el amplio alcance del polinucleótido reclamado en la solicitud.

En conclusión, la materia tal y como se encuentra reivindicada no cumple con lo requerido en los artículos 30, 28 y 18 de la Decisión 486 como se ha explicado a largo de esta resolución, motivo por el cual, no es posible otorgar el beneficio de patente al objeto reclamado en la solicitud.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016586 el 16 de noviembre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS QUE COMPRENDEN DOS CADENAS CD3Z Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la 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 ANTÍGENO QUIMÉRICOS QUE COMPRENDEN DOS CADENAS CD3Z Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 22 de mayo de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.05.22
12:04:49 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.