

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

Señores
CYTOIMMUNE THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INMUNOTERAPIA DIRIGIDA A FLT3, PD-1, Y/O PD-L1”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/040654

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de julio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/693,977 4 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 métodos y terapias para el tratamiento del cáncer, en particular la leucemia mieloide aguda (AML).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un receptor de antígenos quiméricos (CAR) que se dirigen a antígenos FLT3 en combinación con anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 secretados o anticuerpos biespecíficos anti-PD-1-anti-PD-L1.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2021/0001240 el 04 de febrero 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 61 a 69 no es patentable, toda vez que se refiere a un método para inhibir el crecimiento de un cáncer o tumor en un sujeto que expresa un antígeno tumoral, que se caracteriza porque comprende poner en contacto el cáncer o tumor con la célula aislada de las reivindicaciones 26 a 32 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 55 o 56. Además, dicho método comprende administrar la célula aislada de una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, el fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las

Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

reivindicaciones 47 a 53 y/o la composición de las reivindicaciones 55 o 56 a un sujeto y/ o administrar al sujeto una cantidad eficaz de una terapia citorreductora.

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: "UN RECEPTOR DE ANTIGENOS QUIMÉRICO QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-FLT3".

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,

La reivindicación 1 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque reclama de manera general un ácido nucleico aislado o un vector, caracterizándolo porque comprende un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) y un polinucleótido que codifica un anticuerpo o fragmento de unión del mismo que comprende un dominio de unión a antígeno que reconoce y se une a PD-1 y/o PD-L1. Sin embargo, la solicitud no ha explorado un ácido nucleico que comprenda un CAR que comprenda cualquier dominio de unión al antígeno FLT3 y un polinucleótido que comprenda cualquier dominio de unión a PD-1 y/o PD-L1. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y mencionar todas las características técnicas esenciales, tanto funcionales como estructurales. Se le sugiere al solicitante incluir las características técnicas estructurales del dominio de unión al antígeno FLT3, es decir, mencionando las SEQ ID NO relacionadas con las 6 CDRs de región variable de cadena pesada y de región variable de cadena ligera, e incluir la secuencia del anticuerpo scFv relacionada con el dominio de unión a PD-1 o PD-L1.

Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras la expresión "uno o más" es imprecisa, por lo tanto, no define las modalidades exploradas en la solicitud. Además, no tiene sustento en la descripción porque no se evidencia que se hayan explorado ácidos nucleicos que comprendan dos, tres o más moléculas inmunomoduladoras. Se sugiere definir de manera precisa el inmunomodulador explorado.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque se refieren al CAR que comprende un dominio de unión a FLT3 sin caracterizarlo estructuralmente. Se sugiere definir la estructura del anti-FLT3, definiéndolo por las 6 CDRs de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera.

Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

La reivindicación 12 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque menciona para cada una de las CDRs de la región variable de cadena pesada y de región variable de cadena ligera *“un equivalente de cada una de las mismas”*, lo que no define la estructura de la CDR al que se refiere. Además, el capítulo descriptivo únicamente se refiere a dos anticuerpos explorados: FLT3-1 y FLT3-2, los cuales tienen secuencias de CDRs específicas relacionadas con cada una de las CDRs, tal como se menciona en la tabla 1. Se sugiere referirse a las CDRs concretas exploradas y relacionadas con los anticuerpos FLT3-1 y FLT3-2 (Tabla 1).

La reivindicación 12 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque se refiere a la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, mencionando la conjunción *“o”*. Sin embargo, en el capítulo descriptivo no se evidencian anticuerpos anti-FLT3 que comprendan una sola región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera. Se sugiere eliminar la conjunción *“o”*.

Las reivindicaciones 13 a 16, 35 a 40, 49 a 54 no son claras y no tienen sustento en la descripción porque la expresión *“un equivalente de las mismas”* es imprecisa, dado que no permite establecer la estructura particular a la que se refiere. Se sugiere eliminar dicha expresión y referirse de manera concreta a las estructuras por su SEQ ID NO exploradas.

La reivindicación 32 no es clara porque presenta un error tipográfico, dado que menciona *“celda”* en lugar de *“célula”*. Se sugiere realizar la respectiva corrección.

Las reivindicaciones 57 y 58 no son claras porque se reclaman un complejo aislado, sin embargo, dicha denominación no permite establecer a qué tipo de producto corresponde la materia reclamada. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 70 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclaman un kit que comprende la composición. Se le recuerda al solicitante que un kit se caracteriza por la presencia de dos o más componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Asimismo, no se evidencia que se haya explorado un kit como producto dentro de la invención. Se sugiere restringir la materia reclamada a lo desarrollado y explorado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 18 a 21, 30, 31, 55, 56 y 60 no son claras porque la expresión *“opcionalmente”* es imprecisa porque no es limitativa. Se sugiere reemplazar por expresiones concretas, de acuerdo con las modalidades exploradas.

La reivindicación 70 no es clara porque menciona *“con instrucciones de uso”*. Se aclara al solicitante que las instrucciones de uso no son características técnicas esenciales de un producto.

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

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 anticuerpo

Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

anti-PD-1 o anticuerpo anti-PD-L1y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento John L.B. *Oncoimmunology* (Resumen), 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: Un ácido nucleico que codifica un CAR que comprende un dominio de unión al antígeno de un FLT3, un dominio de unión a PD-1 y/o PD-L1, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula aislada que comprende el ácido nucleico o dicho vector, una composición que comprende el ácido nucleico o vector, un complejo aislado que comprende la célula, un método para producir una célula que expresa el CAR, el kit que comprende la composición (Reivs. 1 a 34, 39, 40, 53, 54, 57 a 60 completamente; 41 a 44, 55, 56, 60, 70 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un anticuerpo que comprende una secuencia de fragmento variable de cadena única (scFvc), un ácido nucleico que codifica el anticuerpo anti-PD-1, una composición que comprende el anticuerpo, un kit que comprende la composición (Reivs. 35, 37, 49, 51 completamente; 41, 44 a 48, 51, 55, 56 y 70).

Grupo inventivo 3: Un anticuerpo que comprende una secuencia de fragmento variable de cadena única (scFvc), un ácido nucleico que codifica el anticuerpo anti-PD-1, una composición que comprende el anticuerpo, un kit que comprende la composición (Reivs. 36, 38, 50, 52 completamente; 41, 44, 45 a 48, 55, 56, 70 parcialmente).

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 4 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	WO2017173256	“Chimeric antigen and T cell receptors and	05 de octubre de 2017



Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

		methods of use"	
D2	WO2016210129	"Novel PD-1 Immune Modulating Agents"	29 de diciembre de 2016

D1¹ divulga un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende el dominio extracelular. Asimismo, divulga células que comprenden el CAR para terapia de células T. (Resumen).

D2² divulga construcciones que comprenden una proteína de unión a antígeno anti-PD-1 o un fragmento de la misma, así como ácidos nucleicos o células T CAR que expresan dicha proteína o fragmento de unión a antígeno. (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

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. 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 (NC2021/0001240 del 04 de febrero de 2021) refiere a: *“Un ácido nucleico aislado o un vector 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	D1	D2
Un ácido nucleico aislado o un vector que comprende	Un ácido nucleico que comprende (Pág. 121, Reiv. 1)	No mencionado
un polinucleótido que codifica un receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende: (a) un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo de FLT3; (b) un dominio de bisagra; (c) un dominio transmembrana; (d) y un dominio intracelular; y	Un polinucleótido que codifica un receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión a FLT3, un dominio bisagra, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Pág. 121, Reiv. 1, Pág. 123, Reiv. 14)	
un polinucleótido que codifica un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio de unión a antígeno que reconoce y se une a PD-1 y/o PD-L1.	No mencionado	Un ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-PD-1 (Pág. 73, Reiv. 5)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un ácido nucleico que comprende un polinucleótido que codifica un receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión a FLT3, un dominio bisagra, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Pág. 121, Reiv. 1, Pág. 123, Reiv. 14).

¹<https://www.lens.org/lens/patent/029-490-260-517-741/frontpage?!=en>
²https://www.lens.org/images/patent/WO/2016210129/A1/WO_2016_210129_A1.pdf
Página 5 de 9



Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el ácido nucleico divulgado en D1, consiste en que el ácido nucleico de la solicitud comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio de unión a que reconoce y se une a PD-1 o PD-L1.

No hay efecto asociado a la diferencia porque no hay pruebas técnicas que se puedan relacionar con un ácido nucleico que comprenda un polinucleótido que comprenda cualquier dominio de unión a FLT3 y un polinucleótido que codifique un anticuerpo o fragmento de unión que comprenda cualquier dominio de unión a PD-1 o PD-L1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ácido nucleico conocido en D1 con el fin de obtener un ácido nucleico alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a anticuerpos PD-1 o fragmentos de unión a antígeno del mismo para el tratamiento del cáncer (Pág. 2, Párr. [005]). Asimismo, este documento ya sugiere la combinación de una secuencia que codifica un receptor de antígenos quimérico con la secuencia de unión al antígeno PD-1 en un constructo (Figs. 4 y 5) y se refiere a anti-PD-1 de fragmento variable de cadena única (scFvc) que inhibe la interacción con PD-L1 (Ejs. 1y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un anticuerpo PD-1 del documento D2 en el ácido nucleico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un vector que comprende un polinucleótido que codifica el receptor de un receptor de antígenos quimérico (Pág. 124, Reiv. 20), una célula que comprende el polinucleótido o el vector (Pág. 124, Reiv. 23), una composición que comprende el polinucleótido o el vector (Pág. 124, Reiv. 30) y un método para producir una célula que expresa el CAR (Pág. 125, Reiv. 32).

Las reivindicaciones dependientes 1 a 34, 39, 40, 41 a 44, 53 a 56, 57 a 60 y 70 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017173256	1 a 34, 39, 40, 41 a 44, 53 a 56, 57 a 60 y 70	Nivel inventivo
D2	WO2016210129	1 a 34, 39, 40, 41 a 44, 53 a 56, 57 a 60 y 70	Nivel inventivo

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

Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

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° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001240		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/040654		3 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
04/07/2018				X					
Solicitante									
CYTOIMMUNE THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	61 a 69	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	41 a 44, 55, 56, 60, 70		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 34, 39, 40, 41 a 44, 53, 54, 55, 56, 57 a 60 y 70					
Palabras clave utilizadas				Chimeric, antigen, receptor, CAR, FLT3, PD-1, PD-L1, antibody, construct					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 5/078, C12N 5/0783, C07K 14/705, C07K 14/725, C07K 16/28, C07K 16/32, A61K 39/395				
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	NC2020/0012504	19/09/2019	-	-			A		
	NC2022/0004603	18/03/2021	-	-			T		
ISA	WO2015142675	24/09/2015	-	-			A		
	US20160331793	17/11/2016	-	-			A		
	WO2004029197	08/04/2004	-	-			A		
	WO2018045110	08/03/2018	-	-			A		
	Kim J.H. <i>et al</i>	29/09/2016	-	-			A		
	US20090170159	02/07/2009	-	-			A		
	US20120003695	05/01/2012	-	-			A		
	US20140294834	02/10/2014	-	-			A		
EPO	US20130259923	03/10/2013	-	-			A		
	WO2017173256	05/10/2017	1 a 34, 39, 40, 41 a 44, 53, 54, 55, 56, 57 a 60 y 70	Resumen, Pág. 121, Reiv. 1, Pág. 123, Reiv. 14, Pág. 124, Reiv. 23, Pág. 124, Reiv. 23, Pág. 124, Reiv. 30, Pág. 125, Reiv. 32			Y		
	WO2016210129	29/12/2016	1 a 34, 39, 40, 41 a 44, 53, 54, 55, 56, 57 a 60 y 70	Resumen, Pág. 2, Párr. [005], Figs 4 y 5, Ejs. 1 y 2, Pág. 73, Reiv. 5			Y		
	WO2016077397	19/05/2016	-	-			A		
	WO2017058115	06/04/2017	-	-			A		



Oficio N° 9263 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001240

	WO2004056875	08/07/2004	-	-	A
	John L.B. <i>et al</i>	01/10/2013	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Kim J.H. et al., (2016). Crystal structures of mono and bi-specific diabodies and reduction of their structural flexibility by introduction of disulfide bridges at the Fv interface. <i>Nature</i> 6, 1-12. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682821/				
	John L.B. Kershaw M.H. and Darcy P.K. (2013). Blockade of PD-1 immunosuppression boosts CAR T-cell therapy. <i>Oncolmmunology</i> 2 (10). 1-3. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862687/pdf/onci-2-e26286.pdf				
(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 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. “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. “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: 02/05/2023					

