

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Señores

MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER, JUNO THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA EL MIEMBRO D DEL GRUPO 5 DE LA CLASE C DEL RECEPTOR ACOPLADO A PROTEÍNA G (GPC5D)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/059285

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de octubre de 2019.

PRIORIDADES: US 62/754,576 1 de noviembre de 2018

US 62/774,159 30 de noviembre de 2018

US 62/819,422 15 de marzo de 2019

US 62/904,187 23 de septiembre de 2019

US 62/904,197 23 de septiembre de 2019

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 22 de febrero de 2022 bajo el número NC2022/0001876, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un CAR de unión al GPRC5D mejorado, donde el GPRC5D-CAR diseñado se exprese en células dianas para usarse en terapia celular adoptiva.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un receptor de antígenos quiméricos que comprende: (1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende: (i) una región de cadena pesada variable (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º: 21, 23, 25, 27, 29, 31 o 33; y (ii) una región de cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 63, 64, 65, 66, 67, 68 o 69. (2) un espaciador de al menos 125 aminoácidos en longitud; (3) un dominio transmembrana; y (4) una región de señalización intracelular.

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:

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

“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 180 a 194 no es patentable, toda vez que, reclaman una combinación que puede tratarse de un método de tratamiento de una enfermedad. Así como tampoco es patentable la materia reclamada en las reivindicaciones 195 a 197 porque se refieren a “*un kit*” o “*un artículo de fabricación*” los cuales no están definidos por las características técnicas de un producto, sino que mencionan a las indicaciones para administración y las dosis lo que hace alusión a un método de tratamiento.

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo N° NC2022/0001876 presentado el 22 de febrero de 2022.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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 ANTÍGENOS QUIMÉRICOS QUE COMPRENDE UN DOMINIO DE UNIÓN A ANTÍGENOS EXTRACELULARES QUE SE UNE A GPRC5D”.

5.2. 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, 4, 13, 16, 19, 20, 22, 34, 36, 38, 41, 43, 45, 49, 53, 55, 59 a 61, 65, 66, 68, 90, 95, 99, 101, 103, 106, 111, 112, 128, 129, 134, 139, 141, 154, 159, 163, 165, 167, no son claras y carecen de sustento en la descripción porque se refieren a secuencias de aminoácidos que conforman un receptor de antígenos quiméricos las cuales tiene un porcentaje de identidad que oscila entre el 90 y el 99% de identidad con una secuencia de aminoácidos pero esto daría lugar a CARs que no son explorados por el solicitante. Por esto, se sugiere eliminar todos los porcentajes reclamados y mencionar únicamente las secuencias del receptor de antígenos quiméricos que encuentren sustento en la descripción.

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Las reivindicaciones 1 a 3 no son claras y carecen de sustento porque mencionan “*un espaciador de al menos 125 aminoácidos enlongitud*”, “*un dominio transmembrana*” y “*una región de señalización intracelular*” pero no menciona cuáles son las características técnicas de la secuencia espaciadora, el dominio transmembrana y la región de señalización intracelular así como sus respectivos SEQ ID NO:. Además, como esta definido el CAR daría lugar a un sinnúmero de posibilidades aun no exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar todas las características esenciales de las partes que conforman el receptor de antígenos quiméricos y sus SEQ ID NO: en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, mencionan “*un espaciador de al menos 125 aminoácidos enlongitud*”, donde la expresión “al menos” es imprecisa, por lo cual se sugiere eliminar y reclamar la longitud exacta que presenta el espaciador.

La reivindicación 1 no es clara porque “*un espaciador de al menos 125 aminoácidos enlongitud*”, cuando debería ser “*un espaciador de al menos 125 aminoácidos en longitud*”, se sugiere realizar las correcciones respectivas. Además, carece de sustento porque algunas de las secuencias del espaciador tienen una longitud inferior a 125 aminoácidos como es el caso de la SEQ ID NO: 15 y de la SEQ ID NO: 16. Se sugiere indicar cuál es la longitud exacta para cada espaciador de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

En la reivindicación 5 no es clara porque menciona la expresión “*aproximadamente*” la cual es imprecisa, se sugiere eliminarla y colocar el rango de tamaño exacto de la secuencia espaciadora.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona “*tiene, o al menos tiene aproximadamente*” y “*tiene una longitud de entre cualquiera de lo anterior*” se sugiere eliminar dichas expresiones y cambiar por “*la longitud es seleccionada del grupo que consiste de (...)*”.

La reivindicación 12 no es clara porque menciona “*donde el espaciador comprende una región bisagra quimérica de IgG4/2 o una región bisagra de IgG4 modificada, que comprende al menos un reemplazo de aminoácido*” pero no menciona cuál es el reemplazo de aminoácido, además reemplazos de más de un aminoácido darían lugar a espaciadores que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

Las reivindicaciones 13, 14 y 15 no son claras porque mencionan “*donde el espaciador es o comprende la secuencia establecida en SEQ ID (..)*” pero una secuencia que comprende el espaciador da lugar a diferentes permutaciones de CAR que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere únicamente mencionar la secuencia de la que consiste el espaciador en concordancia con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 23 no es clara porque menciona “*laregión*” cuando debería ser “*la región*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 29 no es clara porque menciona “*donde el dominio de unión a antígenos extracelulares es un fragmento de anticuerpos de cadena simple*” cuando debería ser “*donde el dominio de unión a antígenos extracelulares es un fragmento de anticuerpo de cadena simple*”, adicionalmente no es clara la expresión “*es un fragmento de anticuerpos de cadena simple*” porque no se menciona cuál es el fragmento de anticuerpo de cadena simple. Se sugiere realizar las correcciones y aclaraciones respectivas.

La reivindicación 30 no es clara porque menciona “*donde el fragmento de anticuerpos de cadena simple*” cuando debería ser “*donde el fragmento de anticuerpo de cadena simple es*”. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Las reivindicaciones 31, 33, 37, 38 y 40 no son claras porque mencionan “*de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la*” cuando debería ser “*de cualquiera de las reivindicaciones 1 a*”. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 32 no es clara porque menciona “*El receptor de antígeno quimérico de la forma de reivindicación 31*” cuando debería ser “*El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 31*”. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 38 no es clara porque menciona “*aminoácidos estipulada*” cuando debería ser “*aminoácidos estipulados*”. También menciona “*o una secuencia de aminoácidos que*” cuando debería ser “*o una secuencia de aminoácidos que*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

En la reivindicación 51 la expresión “*o una fracción de señalización de estos*” no es clara y no se evidencia secuencia de fracción de señalización. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 63 no es clara porque menciona “*CDR-L3 contenidos*” cuando debería ser “*CDR-L3 contenidos*”. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas. También menciona “*opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ ID n.º 17*” donde las expresiones “*opcionalmente*” y “*aproximadamente*” son imprecisos y opcionales respectivamente por tanto hacen que las características reclamadas sean opcionales, se sugiere eliminar dichas expresiones y reclamar la longitud precisa del espaciador y la SEQ ID NO: respectiva. Además, menciona “*o un espaciador estipulados*” cuando debería ser “*o un espaciador estipulado*”, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 66 no es clara porque menciona “*en SEQ ID n.º 46. 46.*”, cuando debería ser “*en SEQ ID n.º 46.*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 67 no es clara porque menciona “*las secuencias establecidas*” cuando debería ser “*las secuencias establecidas*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 68 no es clara porque menciona “*en SEQ ID n.º 46. 19*” cuando debería ser “*en SEQ ID n.º 46.*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 70 no es clara porque menciona “*El polinucleótido de la reivindicación 69, donde el ácido nucleico que codifica el espaciador comprende al menos un lugar del donante del empalme modificado y/o un lugar del aceptador del empalme, dicho lugar del donante del empalme modificado y/o lugar del aceptador comprenden una o más modificaciones del nucleótido que corresponden a un lugar del donante del empalme de referencia y/o a un lugar del aceptador del empalme de referencia en la secuencia estipulada en SEQ ID n.º 73*” pero no es claro cada uno de estos lugares mencionados. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes. Además, menciona que el polinucleótido comprende una o más modificaciones, pero no se menciona cuáles son dichas modificaciones, se sugiere mencionar cuáles son las modificaciones de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 71 no es clara porque menciona “*El polinucleótido de la reivindicación 70, donde una o más modificaciones del nucleótido comprenden una sustitución de aminoácidos*” pero no es posible que las modificaciones del nucleótido comprendan una sustitución de aminoácidos. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

La reivindicación 72 únicamente reclama resultados a alcanzar que no definen al polinucleótido, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 75 no es clara porque menciona *“donde una o más modificaciones del nucleótido son silenciosas y/o resultan en un codón degenerado en comparación con SEQ ID n.º 73 y/o no cambia la secuencia de aminoácidos del espaciador codificado”* pero no se menciona cuáles son dichas modificaciones. Se sugiere mencionar únicamente las modificaciones que tienen sustento en la descripción y las SEQ ID NO: resultado de las mismas.

La reivindicación 77 no es clara porque menciona *“delempalme”* cuando debería ser *“del empalme”*. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 79 no es clara porque menciona *“donde, tras la expresión en una célula, el ARN transcrito, opcionalmente el ARN mensajero (ARNm), del polinucleótido exhibe heterogeneidad reducida en comparación con la heterogeneidad del ARNm transcrito de un polinucleótido de referencia, tal polinucleótido de referencia codifica la misma secuencia de aminoácidos que el polinucleótido, donde el polinucleótido de referencia difiere por la presencia de uno o más lugares del donante del empalme y/o uno o más lugares del aceptor del empalme”* lo cual únicamente hace alusión a resultados a alcanzar que no definen al polinucleótido, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto. Además, menciona *“en el ácido nucleico que codifica el espaciador y/o comprende una o más modificaciones del nucleótido en comparación con el polinucleótido y/o comprende el espaciador estipulado en SEQ ID n.º 73”* pero no menciona cuáles son las modificaciones y tampoco es claro si el espaciador es la SEQ ID NO: 73. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 80 no es clara porque menciona *“donde el polinucleótido está optimizado por codones para la expresión en una célula humana”* pero esto hace alusión a resultados alcanzar y no es claro cómo se optimizan dichos codones ni cuáles codones, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reemplazar los resultados a alcanzar por las características que permiten dicho efecto. Además, la expresión *“para la expresión en una célula humana”* hace alusión a un uso y un método de tratamiento por lo cual se sugiere eliminarla.

La reivindicación 81 no es clara porque menciona *“polinucleótido además comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico”* pero no menciona cuál es la secuencia que codifica el segundo CAR. Se sugiere mencionar la secuencia que codifica el segundo CAR en concordancia con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 82 no es clara porque menciona *“donde el primer y el segundo receptor de antígeno quimérico están separados por uno o más elementos multicistronicos”* pero no menciona cuáles son los elementos multicistronicos. Se sugiere mencionar cuáles son los elementos multicistronicos de acuerdo con lo mencionado con el capítulo descriptivo.

La reivindicación 83 no es clara porque menciona *“donde uno o más elementos multicistronicos son o comprenden una secuencia de omisión del ribosoma, opcionalmente, donde la secuencia de omisión del ribosoma es un elemento T2A, P2A,*

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

E2A o F2A” pero no menciona cuáles son los elementos multicistronicos, cuál es la secuencia de omisión del ribosoma. Adicionalmente las expresiones “uno o más” y “opcionalmente” son imprecisas y opcionales. Se sugiere indicar cuántos y cuáles son los elementos multicistronicos y la secuencia de omisión del ribosoma de acuerdo con lo divulgado en la descripción y eliminar las expresiones opcionales e imprecisas.

La reivindicación 86 no es clara porque menciona “*donde el segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une un segundo antígeno expresado en el mieloma múltiple o relacionado con el mieloma múltiple*” pero no menciona cuál es el dominio de unión a antígeno extracelular y sus características técnicas esenciales como su SEQ ID NO: ni cuál es el antígeno al cual se une. Se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales como su SEQ ID NO: del dominio de unión a antígeno extracelular del segundo CAR de acuerdo con lo expuesto en la descripción.

La reivindicación 87 no es clara porque menciona “*donde el segundo CAR además comprende un espaciador*” pero no menciona cuál es el espaciador y las características técnicas esencial del mismo como su SEQ ID NO:. Se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales como su SEQ ID NO: del espaciador de acuerdo con lo expuesto en la descripción.

La reivindicación 107 menciona “*donde la región de señalización intracelular del segundo CAR además comprende una región de señalización co-estimulante*” pero no menciona la región de señalización. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 113 no es clara porque menciona “*Un polinucleótido que comprende:*” pero no menciona las características técnicas esenciales de dicho polinucleótido como las SEQ ID NO: que codifican cada uno de los componentes del primer y segundo CAR. Se sugiere incluir todas características técnicas esenciales del polinucleótido como su SEQ ID NO: de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y mencionar todas las características técnicas esenciales de la invención.

Las reivindicaciones 113, 114, 115, 116 y 117 no son concisas porque son independientes y reclaman la misma materia. Se sugiere eliminar una de las dos reivindicaciones e incluir todas las características técnicas esenciales del polinucleótido como las SEQ ID NOS: de las partes que conforman el CAR y son codificadas por el polinucleótido.

La reivindicación de la 115 no es clara porque menciona “*donde al menos una de la secuencia de nucleótidos que codifica el primer receptor de antígeno quimérico y la secuencia de nucleótidos que codifica el segundo receptor de antígeno quimérico está bifurcada por codones*” pero no menciona ni la secuencia de nucleótidos que codifica el segundo CAR ni es claro como esta bifurcada por codones. Se sugiere incluir la secuencia de nucleótidos que codifica el segundo CAR y realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 118 no es clara porque menciona “*donde la secuencia de polinucleótidos que codifica el primer receptor quimérico y la secuencia de polinucleótidos que codifica el segundo receptor de antígeno quimérico no tienen más de 30, ni más de 20, ni más de 10 pares de pares de bases consecutivos de homología de secuencia*” pero no es claro a que se refiere la expresión “*no tienen más de 30, ni más de 20, ni más de 10 pares de pares de bases consecutivos de homología de secuencia*”. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

La reivindicación 149 no es clara porque menciona *“una pluralidad de primeras células que comprenden un primer receptor de antígeno quimérico”* y *“una pluralidad de segundas células que comprenden un segundo receptor de antígeno quimérico”* pero la expresión *“una pluralidad”* no es clara. Además, menciona que comprenden un segundo CAR, pero no menciona las características esenciales del mismo. Se sugiere eliminar la expresión *“pluralidad”* y mencionar las características técnicas esenciales del segundo CAR en concordancia con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 178 no es clara porque menciona *“donde la composición comprende una pluralidad de células, en la cual al menos una porción de las células comprende el primer CAR”* donde la expresión *“al menos una porción de células”* es imprecisa. Se sugiere mencionar cuál es la proporción de células comprenden el primer CAR y el segundo CAR en la composición de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

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

En las reivindicaciones 1, 4 a 6, 12, 13, 16, 19, 22, 34, 36, 38, 41, 43, 45, 49, 53, 55, 59 a 61, 63, 65, 66, 68, 70, 71, 72, 75, 79, 82 a 85, 90, 95, 99, 100, 101, 103, 106, 111, 112, 115, 118, 129, 132, 134, 139, 144, 154, 159, 163, 165, 167, 174 a 177, 179, los términos: *“aproximadamente”*, *“al menos”*, *“una o más”* y *“más de”*, son imprecisos. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

En las reivindicaciones 9, 10, 12, 16, 19, 34, 36, 38, 41, 43, 45, 48, 49, 51, 53, 55, 59, 60 a 63, 65, 66, 68, 69, 79, 83, 90, 92, 93, 99, 101 a 103, 105, 106, 108, 109 a 112, 116, 117, 129, 131, 139, 140, 142, 144, 145, 147, 148, 144, 154, 156, 163, 165, 166, 167, 169, 171, 172 a 179, los términos: *“opcionalmente”*, *“o una”*, *“o un”* precediendo una característica no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar los términos opcionales y si son verdaderas modalidades reclamarlas en reivindicaciones adicionales.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

El capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez que reclama varios CAR, lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger.

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

5.3. 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.

La descripción carece de suficiencia porque no es evidente cuál es el segundo CAR, cuáles son las secuencias que conforma dicho segundo CAR y cuáles son las posibles

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

combinaciones de CAR. Además, en la Tabla E3 que menciona los componentes de los constructos de CAR de GPRC5D, muestra dos secuencias de ScFV para el mismo CAR, dado que, no se evidencia cuál es la diferencia entre los mismos. Por tanto, una persona normalmente versada en la materia no tendría los elementos suficientes para llevar a cabo la invención de la solicitud.

Además la descripción carece de suficiencia dado que, se reclama *“al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99%”* con respecto a una secuencia, y (2) un espaciador de al menos 125 aminoácidos en longitud; (3) un dominio transmembrana; y (4) una región de señalización intracelular, lo cual abarca una carga excesiva tras prueba y error de la persona normalmente versada en la materia para reproducir la invención y no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier receptor de antígeno quimérico con dichas características.

La descripción no es clara por las siguientes razones: en la página 151 se menciona “ 3×10^6 ” cuando debería ser “ 3×10^6 ” y en la página 158 se menciona “ 2×10^6 ” cuando debería ser “ 2×10^6 ” y “ 2.5×10^5 ” cuando debería ser “ 2.5×10^5 ”.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente.

La figura 10A tiene ilegible los nombres en el eje X.

6. 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 antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2016090312, WO2017172981 y CN108239144, 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 receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 21 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 22, un espaciador de SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 2: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 23 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 24, un espaciador de SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 3: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 25 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 26, un espaciador de SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 4: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 27 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 28, un espaciador de SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 21 a 28, 34 a 39, 41 a 45, 61 a 64 parcialmente, 46 completamente).

Grupos inventivo 5: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 29 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 30, un espaciador de SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 29 a 36, 40, 41 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 6: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 31 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 32, un espaciador de SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 37, 40 a 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 21 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 22, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 8: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 23 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 24, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 9: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 25 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 26, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 10: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 27 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 28, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 21 a 28, 34 a 39, 41 a 45, 61 a 64 parcialmente, 46 completamente).

Grupos inventivo 11: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 29 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 30, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 29 a 36, 40, 41 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 12: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 31 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 32, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14 16, 18, 19, 21, 29 a 37, 40 a 48, 50 a 59, 65 a 69, parcialmente).

Grupos inventivo 13: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 33 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 34, un espaciador de SEQ ID NO: 15, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupo inventivo 14: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 21 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 22, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 15: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 23 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 24, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 16: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 25 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 26, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 17: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 27 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 28, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 21 a 28, 34 a 39, 41 a 45, 61 a 64 parcialmente, 46 completamente).

Grupos inventivo 18: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 29 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 30, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 29 a 36, 40, 41 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 19: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 31 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 32, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y

Oficio N° **21241** de **28 de diciembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14 16, 18, 19, 21, 29 a 37, 40 a 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 20: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 33 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 34, un espaciador de SEQ ID NO: 16, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 29 a 34, 40, 41, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 parcialmente).

Grupos inventivo 21: Un receptor de antígenos quiméricos que comprende un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 33 y una región de cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO: 34, un espaciador de SEQ ID NO: 27, un dominio transmembrana de SEQ ID NO: 18 y una región de señalización intracelular de SEQ ID NO: 20 (Reivindicaciones 1 a 14, 16, 18, 19, 29 a 34, 40, 41, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69 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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de noviembre 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 anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016090312A1	“Chimeric antigen receptors targeting g-protein coupled receptor and uses thereof”	9 de junio de 2016
D2	CN108239144A	“The hinge of transformation and its application in CAR skeletons are built”	3 de julio de 2018

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

D1¹ divulga un receptor de antígenos quiméricos que comprende: un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D (Reiv. 1).

D2² divulga un receptor de antígenos quiméricos que comprende una región espaciadora (Reiv. 1).

8. 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.

8.1. 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 (Radicado NC2022/0001876 del 22 de febrero de 2022) refiere a: “Un receptor de antígenos quiméricos 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 receptor de antígenos quiméricos que comprende:	Un receptor de antígenos quiméricos que comprende: (Todo el documento).	Un receptor de antígenos quiméricos que comprende: (Reivs. 1 a 5).
(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:	(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende: (Reiv. 1).	Un dominio de unión a antígenos que se une a un antígeno seleccionada del grupo que consiste en PSCA, PSMA, CD19, BCMA, CD123, CD20, CD22, CEA, EGFR, EGFRVIII, GPC3 o molécula de antígeno de mesotelina (Reivs. 5 y 6).
(i) una región de cadena pesada variable (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º:21.	Una región de cadena pesada variable (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homóloga a	

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/23/c5/d8/55034c3179550a/WO2016090312A1.pdf>

²<https://patents.google.com/patent/CN108239144A/en?q=CN108239144A>



Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

	una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NOS:1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 y 386 (Reiv. 10). O donde la VH tiene la SEQ ID NO. 53 (Reiv. 13). Donde la SEQ ID NO: 53 de D1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 21 de la solicitud (alineamiento 1)	
(ii) una región de cadena ligera variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º: 22	El dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homólogo a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 y 387 (Reiv. 18). O el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 54 (Reiv. 21). Donde la SEQ ID NO: 54 de D1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 22 de la solicitud (alineamiento 2).	
(2) un espaciador de al menos 125 aminoácidos en longitud;	El CAR puede comprender una región espaciadora que une el dominio de unión al antígeno extracelular al dominio transmembrana (Pág. 156).	Una región espaciadora o de bisagra de acuerdo con la SEQ ID NOS: 1 o 2 (Reiv. 1). Donde la SEQ ID NO: 2 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 17 de la solicitud (alineamiento 3).
(3) un dominio transmembrana; y	Un dominio transmembrana (Reiv. 1)	Un dominio transmembrana (Reiv. 5)
(4) una región de señalización intracelular.	Un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ (Pág. 156).	Una región de señalización intracelular (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 receptor de antígenos quiméricos que comprende: un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro



Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende una región de cadena pesada variable (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NOS:1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 y 386 (Reiv. 10) o donde la VH tiene la SEQ ID NO. 53 (Reivs. 1 y 13) y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homólogo a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 y 387 (Reiv. 18). O el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 54 (Reiv. 21). Donde la SEQ ID NO: 53 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 21 de la solicitud (alineamiento 1) y donde la SEQ ID NO: 54 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 22 de la solicitud (alineamiento 2). Adicionalmente, el CAR comprende un dominio transmembrana y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ, y puede comprender una región espaciadora que une el dominio de unión al antígeno extracelular al dominio transmembrana (Reiv. 1, Pág. 156). Donde dicha región espaciadora puede ser lo suficientemente flexible como para permitir que el dominio de unión al antígeno se oriente en diferentes direcciones para facilitar el reconocimiento del antígeno. La región espaciadora puede ser la región bisagra de IgG1 o la región CH2CH3 de inmunoglobulina y porciones de CD3 (Pág. 156).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2016_090312_53 100.00 100.00
2: WO_2020_092854_21 100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2016_090312_53  EVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWRQAPGKGLEWVSTISGRSTFY 60
WO_2020_092854_21  EVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWRQAPGKGLEWVSTISGRSTFY 60
*****
WO_2016_090312_53  ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGLVTVSS 118
WO_2020_092854_21  ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGLVTVSS 118
*****
```

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO: 53 de D1 y la SEQ ID NO: 21 de la solicitud, tienen 100% de identidad y cobertura.



Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2016_090312_54 100.00 100.00
2: WO_2020_092854_22 100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2016_090312_54  QSVVTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIIYDVSKRPSGV 60
WO_2020_092854_22  QSVVTQPASVSGSPGQSIITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIIYDVSKRPSGV 60
*****

WO_2016_090312_54  SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSTLVFGGGTKLTVLG 111
WO_2020_092854_22  SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSTLVFGGGTKLTVLG 111
*****
```

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO: 54 de D1 y la SEQ ID NO: 22 de la solicitud, tienen 100% de identidad y cobertura.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el un receptor de antígenos quiméricos divulgado en D1, consiste en un espaciador con al menos 125 aminoácidos de longitud.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un espaciador con al menos 125 aminoácidos de longitud proporcione un receptor de antígenos quiméricos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un receptor de antígenos quiméricos que comprende: un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D) el cual se une de manera específica a GPRC5D para lisar células que expresan dicho blanco sin lisar GPRC5D negativo ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplo 6).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el CAR conocido en D1 para proporcionar otro CAR alternativo?

Sin embargo, el incluir un espaciador con al menos 125 aminoácidos de longitud en un receptor de antígenos quiméricos ya está divulgado en D2 que se refiere a un CAR que comprende un dominio de unión a antígenos que se une a un antígeno seleccionado del grupo que consiste en PSCA, PSMA, CD19, BCMA, CD123, CD20, CD22, CEA, EGFR, EGFRVIII, GPC3 o molécula de antígeno de mesotelina (Reivs. 1 a 6). Una región espaciadora o de bisagra de acuerdo con la SEQ ID NOs: 1 o 2 (Reiv. 1), donde la SEQ ID NO: 2 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 17 de la solicitud (alineamiento 3). Y un dominio transmembrana y una región de señalización intracelular (Reiv. 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una secuencia espaciadora como lo sugiere D2 en el CAR de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2020_092854_17 100.00 100.00
2: CN108239144_2      100.00 100.00
```

Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020_092854_17      ESKYGGPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSGEDPEVQFNIVV      60
CN108239144_2          ESKYGGPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSGEDPEVQFNIVV      60
*****

WO_2020_092854_17      DGVEVHNAIKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA      120
CN108239144_2          DGVEVHNAIKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA      120
*****

WO_2020_092854_17      KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEHESNGQPENNYKTTPPVLD      180
CN108239144_2          KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEHESNGQPENNYKTTPPVLD      180
*****

WO_2020_092854_17      SDGSFFLYSRILTVDKSRNQEGNWFSCSVMEALHNIHYTKLSLSLGLK 228
CN108239144_2          SDGSFFLYSRILTVDKSRNQEGNWFSCSVMEALHNIHYTKLSLSLGLK 228
*****
```

Alineamiento 3: Entre la SEQ ID NO: 2 de D2 y la SEQ ID NO:17 de la solicitud, tienen 100% de identidad y cobertura.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69 parcialmente no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al CAR de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016090312A1	1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69.	Nivel inventivo
D2	CN108239144A	1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59, 65 a 69.	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 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° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007254		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/059285		31 de octubre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/11/2018				X					
Solicitante									
MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER, JUNO THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	180 a 197	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		15, 17, 20, 23, a 28, 46, 49, 60 a 64, 70 a 179	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69
Palabras clave utilizadas	GPRC5D, chimeric antigen receptor, extracellular antigen binding domain, transmembrane domain, spacer, intracellular signaling region, member D of group 5 of class C human G protein-coupled receptor, myeloma, cancer, SEQ ID NO: 17, 18, 20, 21, 22
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C07K 16/30, A61P 35/00, A61K 39/00

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	NC2019/0001114	05/02/2019	-	-	A
	NC2019/0009680	06/09/2019	-	-	A
	NC2020/0008940	21/07/2019	-	-	A
THE LENS	WO2017062628A1	12/04/2017	-	-	A
	WO2015095895	24/06/2015	-	-	A
	EP3094653A1	22/11/2016	-	-	A
	US20180118803A1	02/05/2018	-	-	A
	KR20170109537A	28/09/2017	-	-	A
	WO2017172981A2	04/10/2017	-	-	A
	WO2016090329A2	08/06/2016	-	-	A
	US20160158359A1	08/06/2016	-	-	A
	US20160333114A1	16/11/2016	-	-	A
ISA/ EPO	US20160289293A1	05/12/2016	-	-	A
	WO2017172981A2	05/10/2017	-	-	A
	CN108239144	03/07/2018	1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69	Abstract. Reivs. 1 a 6.	Y
	Hudecek, M., et al.	02/2015	-	-	A
	Winkler, K., et al.	15/10/2000	-	-	A
	Maynard, J. A., et al.	06/2002	-	-	A



Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

	Barderas, R., <i>et al.</i>	01/07/2008	-	-	A
	WO2017222593A1	28/12/2017	-	-	A
ISA/ EPO/n THE LENS/ PATBASE	WO2016090312A1	09/06/2016	1 a 14, 16, 18, 19, 21, 29 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 69	Abstract, Reivs. 1, 10, 13, 18 y 21, pág. 156, ejemplo 6.	Y
PUBMED	Curran, K. J., <i>et al</i>	06/2012	-	-	A
	Brudno, J. N., <i>et al.</i>	01/08/2018	-	-	A
	Ali, S. A., <i>et al.</i>	29/09/2016	-	-	A
	Cho, S. F., <i>et al.</i>	12/2018	-	-	T
GOOGLE	Berahovich, R., <i>et al.</i>	11/09/2018	-	-	A
PATBASE	WO16090312A1	09/06/2016	-	-	A
	WO17070608A1	27/04/2017	-	-	A
	WO16090329A3	28/07/2016	-	-	A
	US2017335281AA	23/11/2017	-	-	A
	US2018258149A	13/09/2018	-	-	A
	US2018118822AA	03/05/2018	-	-	A
	WO18147245A1	16/08/2018	-	-	A
	WO18017786A2	25/01/2018	-	-	A
	JP2017537629T2	21/12/2017	-	-	A
	US2018118803AA	03/05/2018	-	-	A
	WO16126608A1	11/08/2016	-	-	A
GOOGLE PATENTS	EP3105317B1	19/09/2018	-	-	A
	US20160303230A1	20/10/2016	-	-	A
	CN105647873A	08/06/2016	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx.		Hudecek, M., <i>et al.</i> (2015). The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for <i>in vivo</i> antitumor activity. <i>Cancer immunology research</i> , 3(2), 125–135.			
		Curran, K. J., <i>et al.</i> (2012). Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy: current understanding and future directions. <i>The journal of gene medicine</i> , 14(6), 405–415.			
		Winkler, K., <i>et al.</i> (2000). Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody. <i>Journal of immunology</i> (Baltimore, Md.: 1950), 165(8), 4505–4514.			
		Maynard, J. A., <i>et al.</i> (2002). Protection against anthrax toxin by recombinant antibody fragments correlates with antigen affinity. <i>Nature biotechnology</i> , 20(6), 597–601.			
		Barderas, R., <i>et al.</i> (2008). Affinity maturation of antibodies assisted by in silico modeling. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 105(26), 9029–9034.			
		Brudno, J. N., <i>et al.</i> (2018). T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 36(22), 2267–2280.			
		Ali, S. A., <i>et al.</i> (2016). T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. <i>Blood</i> , 128(13), 1688–1700.			
		Carpenter, R. O., <i>et al.</i> (2013). B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. <i>Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research</i> , 19(8), 2048–2060.			
		Cho, S. F., <i>et al.</i> (2018). BCMA CAR T-cell therapy arrives for multiple myeloma: a reality. <i>Annals of translational medicine</i> , 6(Suppl 2), S93.			
		Berahovich, R., <i>et al.</i> (2018). CAR-T Cells Based on Novel BCMA Monoclonal Antibody Block Multiple Myeloma Cell Growth. <i>Cancers</i> , 10(9), 323.			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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		



Oficio N° 21241 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

“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.	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: (28/11/2023)	

