

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

Señores
JANSSEN BIOTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR) ANTI-HK2”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/056966

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de julio de 2020.

PRIORIDADES: US 62/878,958 26 de julio de 2019.
US 62/898,635 11 de septiembre de 2019.
US 62/910,645 4 de octubre de 2019.
US 63/030,522 27 de mayo de 2020.

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 mejores terapias contra el cáncer que usen células CAR-T.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un receptor de antígenos quiméricos (CAR) que se dirigen a una calicreína humana 2 (hK2), una célula que comprende el CAR, un vector que codifica el CAR y una molécula de ácido nucleico que codifica el CAR y una composición que comprende el CAR.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2022/0000705 el 26 de enero de 2022.

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 38 a 42 no es patentable, toda vez que, reclama un método para tratar un sujeto que tiene cáncer, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del linfocito de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30 a un sujeto que lo necesita, por lo cual el linfocito induce la destrucción de células cancerosas en el sujeto.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 36 y 37 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un CAR o composición farmacéutica para usar en terapia o en un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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, 5 y 9 no son concisas porque son reivindicaciones independientes que reclaman la misma materia *"Un receptor de antígeno quimérico (CAR)"*. Se recuerda al solicitante que es recomendable presentar por categoría inventiva una sola reivindicación independiente. Se sugiere unificar, definiendo una sola reivindicación independiente y las demás si son modalidades de la misma invención volverlas dependientes.

La reivindicación 1 no es clara porque pretende reclamar de manera general un receptor de antígeno quimérico, sin definir estructuralmente cada uno de los componentes del CAR. Adicionalmente, no tiene sustento en la descripción porque, la solicitud no ha explorado el CAR en el amplio alcance reivindicado, sino que, por el contrario, se encuentra que la solicitud relaciona SEQ ID NO concretas para el dominio extracelular, el dominio transmembrana y el dominio intracelular. Se sugiere incluir las SEQ ID NO de los componentes del CAR explorado, de acuerdo con lo sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque se refiere al dominio intracelular de señalización y menciona que comprende *"opcionalmente al menos (...)"*, lo que no delimita el alcance del CAR reclamado. Se recuerda al solicitante que, que si una característica técnica es *"opcional"* no se considera como esencial y que la expresión *"al menos"* no permite definir las realizaciones concretas exploradas de manera que se pueda realizar una comparación inequívoca con el estado de la técnica. Además, no se evidencia que la solicitud haya explorado el sinnúmero de dominios coestimuladores que entrarían en el alcance de la materia que se reclama. Se sugiere replantear la reivindicación, definiendo las características opcionales exploradas como modalidades en reivindicaciones dependientes y restringir el alcance del número de dominios coestimuladores a lo explorado.

La reivindicación 3 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque pretende caracterizar secuencias de la región bisagra, CD8a, el dominio transmembrana y el dominio intracelular de señalización CAR mediante porcentajes de identidad de *"al menos 90 %"*, lo que no define las variantes concretas exploradas. Además, se recuerda al solicitante que, los porcentajes de identidad incluirían secuencias no exploradas ni

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

contempladas por el solicitante. Se sugiere referirse a las SEQ ID NO exploradas de acuerdo con el sustento en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 4 a 8 no son claras porque mencionan que el dominio extracelular de unión al antígeno comprende una CDR 1, 2 y 3 “de la cadena pesada” y “de la cadena ligera”, sin embargo, los dominios extracelulares de un CAR son fragmentos derivados de un anticuerpo representados solo por su fragmento variable de cadena simple (scFv), que comprende las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo unidos por un péptido enlazador. Se sugiere al solicitante sustituir la referencia a cadenas pesada y ligeras por región o dominio variable de cadena pesada y ligera.

Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque, caracterizan el CAR reclamado solo por el conjunto de CDRs de la región variable de cadena pesada o la región variable de cadena ligera del dominio de unión a hK2. Se recuerda al solicitante que el dominio de unión antígeno debe ser caracterizado por el conjunto de 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada (VH) y ligera (VL) que fueron explorados. Además, no se evidencia que la solicitud haya explorado un CAR cuyo dominio de unión a hK2 solo comprenda un único conjunto de CDRs, ya sea solo para la VH o solo para la VL. Se sugiere al solicitante replantear las reivindicaciones señaladas, de tal manera que se caracterice el dominio de unión al antígeno mediante el conjunto de 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera que fueron explorados, lo anterior teniendo en cuenta lo sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 9 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque pretende caracterizar el CAR porque comprende un dominio variable de cadena ligera “y/o” un dominio variable de cadena pesada. Además, contempla dentro de las secuencias mencionadas de VH y VL, cualquier combinación de las SEQ ID NO mencionadas. Sin embargo, no se evidencia que, la solicitud haya explorado un CAR que comprenda un solo dominio de región variable de cadena pesada o ligera, o cualquier combinación de las SEQ ID NO mencionadas. Se sugiere replantear la reivindicación, eliminando la conjunción disyuntiva “o”.

Las reivindicaciones 4 a 7, 9, 10, 14 y 27 no tienen sustento en la descripción dado que no se evidencia que, la solicitud haya explorado un CAR con todas las SEQ ID NO planteadas y sus combinaciones. Se sugiere realizar una razonable restricción de acuerdo con lo explorado y sustentado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 20 no es clara porque el término “opcionalmente” es impreciso dado que no permite determinar la estructura particular del “dominio intracelular de señalización”. Se sugiere referirse de manera completa y concreta a las SEQ ID NO del CAR explorado.

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

5.2. 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. Toda vez que, la solicitud reclama un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende (a) un dominio extracelular que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2), (b) un dominio transmembrana, y (c) un dominio intracelular de señalización que comprende opcionalmente al menos un dominio coestimulador. Sin embargo no se evidencia pruebas técnicas, en la

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

descripción atribuibles a un CAR que contemple componentes con cualquier estructura, que justifiquen el amplio alcance reivindicado.

Adicionalmente, no hay suficiencia en la descripción que justifiquen reclamar un CAR que comprenda en el dominio de unión a antígeno: hK2: i) variantes de la región bisagra que se pueda relacionar con porcentajes de identidad de “al menos 90 %” con la SEQ ID NO: 25, 269, 270, 271, o 272, variantes del dominio transmembranal que se pueda relacionar con porcentajes de identidad de “al menos 90 %” con la SEQ ID NO: 26 y variantes del dominio intracelular de señalización que comprende un dominio coestimulador que se pueda relacionar con porcentajes de identidad de “al menos 90 % con la SEQ ID NO: 27 o con variantes del dominio de señalización primario que se pueda relacionar con porcentajes de identidad de “al menos 90 % con la SEQ ID NO: 28 ii) un dominio VH que comprenda CDR1, CDR2 y CDR3 o un dominio VL que comprenda CDR1, CDR2 y CDR3, iii) un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO 1, 2, 3, 74, 75, 147, 148, 149, 150, 151, 152 y 318 “y/o” un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 4, 5, 6, 76, 77, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 y 317 o cualquier combinación del dominio de región variable de cadena ligera 1, 2, 3, 74, 75, 147, 148, 149, 150, 151, 152 y 318 y del dominio de región variable de cadena pesada , 5, 6, 76, 77, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 y 317.

Por otra parte, la descripción no es clara dado que presenta dos ejemplos numerados como 21 y como 22.

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.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de julio de 2019, 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	Yu H. <i>et al.</i> , <i>OncoTargets and Therapy</i>	“CART cell therapy for prostate cancer: status and promise”	03 de enero de 2019
D2	WO2015075445	“Humanised anti Kallkrein-2 antibody”	28 de mayo de 2015

D1¹ divulga la situación actual de las células CAR-T en el tratamiento del cáncer de próstata y discute la aplicación de esta tecnología como opción terapéutica en la terapia del cáncer de próstata (Resumen).

D2² divulga polipéptidos de anticuerpos con especificidad de unión para la calicreína-2 humana (hK2), en donde el polipéptido de anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3 y/o (b) una región variable de cadena ligera que comprende

¹Yu H. *et al.*, (2019). CART cell therapy for prostate cancer: status and promise. *OncoTargets and Therapy*. 12: 391-395. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655675/>
²<https://www.lens.org/lens/patent/118-774-605-002-710/frontpage>



Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6. (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. Aplicación industrial

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 19 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

La materia reclamada en las reivindicaciones 28 a 30 y 33 a 35 carecen de aplicación industrial porque se refiere a un linfocito T aislado que expresa el receptor de antígeno quimérico (CAR) que se une específicamente a hK2 de las reivindicaciones 1 a 27, una célula que expresa la molécula de ácido nucleico aislada que codifica el CAR y, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del linfocito que expresa el CAR.

En este punto se aclara al solicitante, que según el capítulo descriptivo dichas células T que expresan el CAR de unión específica a hK2, corresponden a células autólogas y no autólogas, mencionando en concreto lo siguiente: *"La administración puede ser autóloga o no autóloga. Por ejemplo, las células inmunosensibles que expresan un CAR específico de calicreína humana 2 (p. ej., hK2) puede obtenerse de un sujeto, y puede administrarse al mismo sujeto o a un sujeto compatible diferente. Las células T derivadas de sangre periférica de la presente descripción, o células T expandidas (p. ej., derivadas in vivo, ex vivo o in vitro) pueden administrarse mediante, p. ej., inyección intravenosa, inyección localizada, inyección sistémica, administración por catéter, administración parenteral"* (Pág. 238, Líneas [1 a 8]). Asimismo, la descripción menciona que: *"En un aspecto, la descripción se relaciona con la administración de una célula T modificada genéticamente que expresa un CAR para el tratamiento de un sujeto que tiene cáncer o que está en riesgo de tener cáncer usando infusión de linfocitos. En al menos una modalidad, la infusión de linfocitos autólogos se usa en el tratamiento. Las PBMC autólogas se recolectan de un sujeto que necesita tratamiento y las células T se activan y expanden usando los métodos descritos en la presente descripción y conocidos en la técnica y después se infunden de nuevo en el sujeto"* (Pág. 222, Líneas [9 a 15]). Considerando lo anterior, es evidente que, la materia reclamada no puede ser considerada como un acto industrial dado que, por razones de política pública no se desea que un médico o cirujano (o una empresa del sector salud) pueda, mediante una patente de invención, impedir que otros médicos usen y apliquen los mismos métodos terapéuticos, contra el cáncer de próstata que comprende la administración de una célula autóloga o alogénica que comprende el CAR. Por lo tanto, no es claro que el objeto de la invención pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria o actividad productiva y, por consiguiente, se considera que, la materia reclamada no es susceptible de aplicación industrial de acuerdo con el artículo citado.

7.2. Nivel Inventivo

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

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 (NC2022/0000705 el 26 de enero de 2022) se refiere a: “*Un receptor de antígeno quimérico (CAR) 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 antígeno quimérico (CAR) que comprende:	Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que esta compuesto de (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2])	No mencionado
(a) un dominio extracelular que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2),	un dominio extracelular (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2])	Un anticuerpo que se une a calicreína humana 2 humano (hK2) (Resumen)
(b) un dominio transmembrana, y	un dominio transmembrana (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2])	No mencionado
(c) un dominio intracelular de señalización que comprende opcionalmente al menos un dominio coestimulador.	un dominio intracelular (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2])	No mencionado

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) como inmunoterapia adoptiva para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer de tipo linfomas, tumores del sistema sanguíneo y tumores sólidos, en este mismo sentido. Asimismo, D1 divulga la estructura de un receptor de antígeno quimérico (CAR), indicando que esta compuesto de un dominio extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio intracelular (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el receptor de antígeno quimérico (CAR) divulgado en D1, consiste en que el CAR de la solicitud comprende un dominio de extracelular que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2).

No hay efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la reivindicación no caracteriza la estructura concreta del dominio extracelular que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2). Además, no menciona las SEQ ID NO de cada del dominio transmembrana y el dominio intracelular, componentes del CAR explorado. Por lo anterior, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción, relacionadas con elementos estructurales con SEQ ID NO. concretas, con el alcance de la materia reivindicada.

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

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2) y que es empleado para el tratamiento de cáncer de prostata (Resumen). Además, el documento D2 ya relaciona una alta afinidad para el dominio de unión a hK2 con un KD de $6.5 \times 10^{-12} \text{M}$ (Pág. 48, Tabla 4) y efectividad en la reducción del volumen tumoral en cáncer de próstata en modelos *in vivo* en ratones (Figs. 11 y 13, Pág. 63, Líneas [10-11]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir como dominio extracelular el anticuerpo que se una a hK2 de D2 en el CAR

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el dominio transmembrana generalmente consta de la región transmembrana de CD3, CD8, CD28 y que el dominio intracelular de señalización está conformado por el componente intracelular CD8, CD28 o CD137 y CD3ζ (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2]). Asimismo, menciona el desarrollo de los CAR y la transfección de linfocitos T *in vitro* mediante la transducción viral (Pág. 392, Col. Der. Párr. [2]).

Las reivindicaciones 2 y 3 tampoco cumplen con el requisito de 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 4 (NC2022/0000705 el 26 de enero de 2022) se refiere a: “Un receptor de antígeno quimérico (CAR) 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 antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio extracelular de unión al antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de señalización, en donde el dominio extracelular de unión al antígeno comprende:	Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que esta compuesto de un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2])	Un anticuerpo que se une al antígeno calicreína humana 2 humano (hK2) que comprende
una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 63, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 65, y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 66	No mencionado	una HCDR1 de SEQ ID NO: 1, una HCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una CDR3 de SEQ ID NO: 3; (Resumen)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, ya que divulga la terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) como inmunoterapia adoptiva para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer de tipo linfomas, tumores del sistema sanguíneo y tumores sólidos, en este mismo sentido, el documento D1 divulga la estructura de un receptor de antígeno quimérico (CAR), indicando que esta compuesto de un dominio extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio intracelular (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y el receptor de antígeno quimérico (CAR) divulgado en D1, consiste en que el CAR de la solicitud comprende un dominio de extracelular de unión al antígeno que se une específicamente a hK2 que comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de la región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63, una CDR2 de la región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65, y una CDR3 de la región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.



Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

No hay efecto técnico asociado a dicha diferencia, porque la reivindicación caracteriza de manera incompleta la estructura del dominio extracelular que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2), dado que, únicamente menciona las CDRs relacionadas con la región variable de cadena pesada. Además, no menciona las SEQ ID NO. del dominio transmembrana y el dominio intracelular, componentes del CAR explorado. Por lo anterior, no es posible relacionar las pruebas técnicas de la descripción mencionadas en los ejemplos 11 a 20 (Págs. 308-353), las cuales se asocian con un CAR dirigido a calicreína humana 2 (hK2) de estructura específica, como lo señalan las tablas 9, 15 y 16, con el sinnúmero de alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación.

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

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de calicreína humana 2 (hK2) y que es empleado para el tratamiento de cáncer de próstata (Resumen). En donde, el anticuerpo anti-hK2 puede comprender o consistir en un fragmento variable de cadena simple (scFv) (Pág. 72, Reiv. 5). Además, se evidencia que, las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 (Pág. 3, Líneas [15-20]) son 100% idénticas con las SEQ ID NO: 63, 65 y 66 de la solicitud, tal como se enseña en los alineamientos 1, 2 y 3.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20220000705_63      SDYAWN      6
WO2015075445A1_1      SDYAWN      6
*****
```

Alineamiento 1. Entre la HCDR1 de SEQ ID NO: 63 de la solicitud y la HCDR1 de SEQ ID NO: 1 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20220000705_65      YISYSGSTTYNPSLKS  16
WO2015075445A1_2      YISYSGSTTYNPSLKS  16
*****
```

Alineamiento 2. Entre la HCDR2 de SEQ ID NO: 65 de la solicitud y la HCDR2 de SEQ ID NO: 2 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20220000705_66      GYYYGSGF 8
WO2015075445A1_3      GYYYGSGF 8
*****
```

Alineamiento 3. Entre la HCDR3 de SEQ ID NO: 66 de la solicitud y la HCDR3 de SEQ ID NO: 3 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre las secuencias.

Por otra parte, el documento D2 ya relaciona una alta afinidad para el dominio de unión a hK2 con un KD de 6.5×10^{-12} M (Pág. 48, Tabla 4) y efectividad en la reducción del volumen tumoral en cáncer de próstata en modelos *in vivo* en ratones (Figs. 11 y 13, Pág. 63, Líneas [10-11]).

Finalmente, D2 también divulga las SEQ ID NO: 3, 4 y 5 las cuales presentan 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO: 68, 70, 71 de las tres CDRs de la región variable de cadena ligera (Ver Alineamientos 4 a 6).

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20220000705_68      KASESVEYFGTSLMH      15
WO2015075445A1_4      KASESVEYFGTSLMH      15
*****
```

Alineamiento 4. Entre la LCDR1 de SEQ ID NO: 68 de la solicitud y la LCDR1 de SEQ ID NO: 4 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20220000705_70      AASNRES      7
WO2015075445A1_5      AASNRES      7
*****
```

Alineamiento 5. Entre la LCDR2 de SEQ ID NO: 70 de la solicitud y la LCDR2 de SEQ ID NO: 5 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre las secuencias.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
NC20220000705_71      QQTRKVPYT      9
WO2015075445A1_6      QQTRKVPYT      9
*****
```

Alineamiento 6. Entre la LCDR3 de SEQ ID NO: 71 de la solicitud y la LCDR3 de SEQ ID NO: 6 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre las secuencias.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las CDR1, CDR2 y la CDR3 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo que se une a hK2 de D2 en el CAR divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el dominio transmembrana generalmente consta de la región transmembrana de CD3, CD8, CD28 y que el dominio intracelular de señalización está conformado por el componente intracelular CD8, CD28 o CD137 y CD3ζ (Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2]). Asimismo, menciona el desarrollo de los CAR y la transfección de linfocitos T *in vitro* mediante la transducción viral (Pág. 392, Col. Der. Párr. [2]).

Las reivindicaciones 5 a 27, 31 y 32 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	Yu H. <i>et al.</i> , <i>OncoTargets and Therapy</i>	1 a 27, 31 y 32	Nivel inventivo
D2	WO2015075445	1 a 27, 31 y 32	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



Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2022/0000705		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/IB2020/056966		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 23/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 26/07/2019				Prioridad X		Presentación			
Solicitante JANSSEN BIOTECH INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	36 y 37	Art. 19	28 a 30 y 33 a 35	Art. 20	38 a42	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 27, 31 y 32
Palabras clave utilizadas	Chimeric, antigen, receptor, Anti-HK2, Prostate, SEQ ID NO: 63, 65, 66, 68, 70, 71
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/30, C07K 16/40, A61K 39/00, C07K 14/725

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	-	-	-	-	-
ISA/ STN/ Lens	WO2015075445	28/05/2015	1 a 27, 31 y 32	Resumen, Pág. 3, Líneas [15-20], Pág. 48, Tabla 4, Figs. 11 y 13, Pág. 63, Líneas [10-11], SEQ ID NO: 1-6	Y
ISA	GB2520353	20/05/2015	-	-	A
	Yu H. et al.	01/01/2019	1 a 27, 31 y 32	Resumen, Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2], Pág. 392, Col. Izq. Párr. [2], Pág. 392, Col.Der. Párr. [2]	Y
Patbase	WO2017027291	16/02/2017	-	-	A
	WO2017123556	20/07/2017	-	-	A
	WO2018005559	04/01/2018	-	-	A
	WO2019089650	09/05/2019	-	-	A
	WO2017219150	28/12/2017	-	-	A
	CN105330750	17/02/2016	-	-	A
Lens	WO2017189959	02/11/2017	-	-	A
	WO2010054007	14/05/2010	-	-	A
	WO2012018404	09/02/2012	-	-	A
	US9345782	24/05/2016	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Yu H. et al. (2019). CART cell therapy for prostate cancer: status and promise. <i>OncoTargets and Therapy</i> . 12: 391-395. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655675/			
⁽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 del principio o		



Oficio N° 12613 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0000705

“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.	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: 02/07/2024	