

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

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 26 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0007254, 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 al capítulo reivindicatorio y a las figuras 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 antígeno extracelular 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 antígeno extracelular comprende: (i) una región de cadena pesada variable (VH) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VH de SEQ ID n.º: 27; y (ii) una región de cadena ligera variable (VL) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) y una región 3 determinante de

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL de SEQ ID n.º: 66; (2) un espaciador de la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 17; y (3) un dominio transmembrana comprendiendo una secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 18; y (4) una región de señalización intracelular comprendiendo un dominio de señalización citoplásmico intracelular y una región de señalización co-estimulante, en donde el dominio de señalización citoplásmico intracelular comprende la secuencia de aminoácido SEQ ID n.º 20 y la región de señalización co-estimulante comprende la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 19.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0007254 presentado el 26 de marzo de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0007254 el 26 de marzo de 2024, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, dado que no se indican a que hacen alusión a las siglas “GPRC5D” por lo cual se sugiere el siguiente título: “RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE COMPRENDE UN DOMINIO DE UNIÓN A ANTÍGENO EXTRACELULAR QUE SE UNE AL MIEMBRO D DEL GRUPO 5 DE LA CLASE C DEL RECEPTOR ACOPLADO A PROTEÍNA G HUMANAS (GPRC5D) PARA CÁNCER”

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de un receptor de antígenos quiméricos que comprende una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 66 en combinación con una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 27. Así las cosas, de acuerdo con la tabla E3 muestra que un CAR con una VH de SEQ ID NO: 27 solo comprende la combinación con una VL de SEQ ID NO: 28 (GPRC5D-203 VH/VL –largo y GPRC5D-203 VL/VH – largo). Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

La reivindicación 2 menciona características técnicas esenciales del CAR que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere mencionar los CDRs en la reivindicación independiente de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 1 y 3 no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere eliminar la reivindicación 3.

La reivindicación 4 carece de sustento porque menciona *“donde el espaciador es codificado por una secuencia de secuencia de ácido nucleico que tiene 98% de identidad a la secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID n.º: 74”* pero un espaciador con 98% de identidad con la SEQ ID NO: 74 daría lugar a CAR que no son explorados por el solicitante. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona *“donde la región VH y la región VL están unidas por un aglutinante flexible”* pero no menciona la SEQ ID NO del aglutinante. Se sugiere incluir la SEQ ID NO del aglutinante flexible de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 7 menciona características técnicas esenciales del CAR que deberían ser mencionadas en la reivindicación independiente. Se sugiere mencionar en la reivindicación independiente 1 que el CAR comprende un aglutinante flexible con su SEQ ID NO de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 8 y 11 no son claras porque mencionan *“donde la región VH es una terminal amino de la región VL”* pero no es claro a que se refiere dicha expresión. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Además, las reivindicaciones 8 y 11 no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere eliminar una de las dos reivindicaciones.

Las reivindicaciones 9 y 12 no son coherentes porque mencionan que el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 u 8, pero se evidencia que las SEQ ID NO: 7 y 8 a pesar tener un 100% de identidad, no tiene la misma longitud. Por tanto, no parece tratarse del mismo CAR. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 10 y 13 no son coherentes porque la SEQ ID NO: 263 y 264 no tienen el 100% de identidad y longitud, por tanto, son secuencias de ácido nucleico que codifican para dos CAR que comprenden un dominio de unión a antígeno extracelular diferente. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 14 menciona características técnicas esenciales del CAR que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir la SEQ ID NO del CAR en la reivindicación independiente.

La reivindicación 15 carece de sustento porque un receptor de antígenos quimérico que tenga una secuencia del 98% de identidad con la SEQ ID NO: 290, daría lugar a un sinnúmero de CAR que no son explorados por el solicitante. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 16 no es clara y carece de sustento porque menciona *“o una secuencia de nucleótidos que tiene 98% de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos*

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

establecida en SEQ ID n.º: 289 pero un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 289 da lugar a una secuencia de nucleótidos que no son explorados por el solicitante. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 17 no es clara porque menciona *“Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el receptor de antígeno quimérico”* pero no menciona las características técnicas esenciales del polinucleótido. Se sugiere mencionar las características técnicas como es el caso de la SEQ ID NO del polinucleótido de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 17 y 18 no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 18 no es clara y carece de sustento porque menciona *“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”* pero la expresión “al menos un” es imprecisa, además, menciona *“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”* donde la expresión “una o más” es imprecisa, por tanto, esto daría lugar a un sinnúmero de CARs que no son explorados por el solicitante. Se sugiere eliminar las expresiones imprecisas y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Adicionalmente, la reivindicación 18 no es clara y carece de sustento porque la expresión “y/o” hace opcional las características por lo cual no es claro si se están refiriendo a lugar del donante o a al lugar del aceptador del empalme, se sugiere eliminar la expresión “y/o” y mencionar de manera inequívoca a que se refiere de la reivindicación con las SEQ ID NO respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 19 no es clara y carece de sustento porque menciona *“donde el espaciador está codificado por una secuencia de ácido nucléico que tiene 98% de identidad a la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID n.º 74”* pero esto da lugar a secuencias de ácido nucleico que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Además, la reivindicación 19 no es clara porque menciona *“ácido nucléico”* cuando debería ser *“ácido nucleico”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 22 no es clara porque menciona *“Una célula aislada que comprende el polinucleótido”* pero no menciona cuál es la célula, por tanto, podría ser incluso una célula vegetal que no es patentable. Se sugiere cambiar la expresión “célula” por “línea celular”.

La reivindicación 23 no es clara y carece de sustento porque menciona *“Una célula aislada que comprende el polinucleótido”* pero no menciona cuál es la célula, por tanto, podría ser incluso una célula vegetal que no es patentable. Se sugiere cambiar la expresión “célula” por “línea celular”.

La reivindicación 24 carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de composiciones que comprenden el receptor quimérico de antígenos. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

La reivindicación 25 carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de composiciones que comprenden “una pluralidad de células”, además dicha expresión no es clara y no es claro a que se refiere la misma. Se sugiere eliminar dicha expresión y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 26 y 27 no son claras y carecen de sustento porque no se evidencia el desarrollo de composiciones que comprenden dichas células en las proporciones mencionadas. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

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

4.3. Descripción

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

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

La descripción no es clara ni suficiente porque no se evidencia el desarrollo de un receptor de antígenos quimérico que comprenda una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 66 en combinación con una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 27. Así las cosas, de acuerdo con la tabla E3 muestra que un CAR con una VH de SEQ ID NO: 27 solo comprende la combinación con una VL de SEQ ID NO: 28 (GPRC5D-203 VH/VL –largo y GPRC5D-203 VL/VH – largo). Por tanto, no es claro cuál es el CAR que se está reclamando. Tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier CAR.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona que el CAR puede comprender un dominio de señalización de SEQ ID NO: 7 u 8, pero se evidencia que las SEQ ID NO: 7 y 8 a pesar tener un 100% de identidad, no tiene la misma longitud. Por tanto, no parece tratarse del mismo CAR (alineamiento 1). Además, no se evidencia que la SEQ ID NO: 8 comprenda la SEQ ID NO: 66, de esta forma, no se trata del mismo CAR (alineamiento 2). De esta forma, una persona capacitada no tendría las herramientas suficientes para llegar al CAR reclamado, tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier CAR.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2020092854_A2_7	-----	0
WO_2020092854_A2_8	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQKPGQAPVLVIYGNRPSGIPDR	60
WO_2020092854_A2_7	-----	0
WO_2020092854_A2_8	FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGG	120
WO_2020092854_A2_7	-----QVQLVESGGGLVHPGGSRLRSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKLEWVS	49
WO_2020092854_A2_8	GSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVHPGGSRLRSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKLEWVS	180

WO_2020092854_A2_7	SISSDSTYTYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYW	109
WO_2020092854_A2_8	SISSDSTYTYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYW	240

WO_2020092854_A2_7	GQGTLVTVSSGRGGGSGGGGSGGGGSELMASSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSL	169
WO_2020092854_A2_8	GQGTLVTVSS-----	250

WO_2020092854_A2_7	SYYASWYQKPGQAPVLVIYGNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCN	229
WO_2020092854_A2_8	-----	250
WO_2020092854_A2_7	SRDSSGNPPVVFGGGTKLTVL	250
WO_2020092854_A2_8	-----	250

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 7 y 8 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2020092854_A2_8	100.00	-nan	100.00	100.00
2: WO_2020092854_A2_66	-nan	100.00	-nan	100.00
3: WO_2020092854_A2_27	100.00	-nan	100.00	100.00
4: WO_2020092854_A2_7	100.00	100.00	100.00	100.00

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2020092854_A2_8	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDR	60
WO_2020092854_A2_66	-----	0
WO_2020092854_A2_27	-----	0
WO_2020092854_A2_7	-----	0
WO_2020092854_A2_8	FSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGKLTVLGSRGGGSGGG	120
WO_2020092854_A2_66	-----	0
WO_2020092854_A2_27	-----	0
WO_2020092854_A2_7	-----	0
WO_2020092854_A2_8	GSGGGGSEMAQVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVS	180
WO_2020092854_A2_66	-----	0
WO_2020092854_A2_27	-----QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVS	49
WO_2020092854_A2_7	-----QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVS	49
WO_2020092854_A2_8	SISSDSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYW	240
WO_2020092854_A2_66	-----	0
WO_2020092854_A2_27	SISSDSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYW	109
WO_2020092854_A2_7	SISSDSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYW	109
WO_2020092854_A2_8	GQGT LVT VSS-----	250
WO_2020092854_A2_66	-----SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRS	28
WO_2020092854_A2_27	GQGT LVT VSS-----	119
WO_2020092854_A2_7	GQGT LVT VSSGSRGGGSGGGGSGGGGSEMASSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRS	169
WO_2020092854_A2_8	-----	250
WO_2020092854_A2_66	SYIASWYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCN	88
WO_2020092854_A2_27	-----	119
WO_2020092854_A2_7	SYIASWYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCN	229
WO_2020092854_A2_8	-----	250
WO_2020092854_A2_66	SRDSSGNPPVVFGGGKLTVL	109
WO_2020092854_A2_27	-----	119
WO_2020092854_A2_7	SRDSSGNPPVVFGGGKLTVL	250

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 7, 8, 27 y 66 de la solicitud.

La descripción no es clara ni suficiente porque no se evidencia que la SEQ ID NO: 290 y 289 se traten del mismo CAR, ni las SEQ ID NO: 263 y 264 tienen un 100% de identidad, por tanto, no se evidencia que codifiquen para el mismo CAR.

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. 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	WO2016090312	“Chimeric antigen receptors targeting g-protein coupled receptor and uses thereof”	9 de junio de 2016

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

D2	CN108239144	“The hinge of transformation and its application in CAR skeletons are built”	3 de julio de 2018
----	-------------	--	--------------------

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 (GPCR5D (Reiv. 1).

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

6. 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.

6.1. 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 NC2021/0007254 del 26 de marzo de 2024) 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 antígeno extracelular que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPCR5D), donde el dominio de unión a antígeno extracelular 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 (GPCR5D), 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 región 1 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VH de SEQ ID n.º: 27; y	Una región de cadena pesada variable (VH) que comprende 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). O donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116 el cual comprende una	

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/23/c5/d8/55034c3179550a/WO2016090312A1.pdf>
²<https://patents.google.com/patent/CN108239144A/en?q=CN108239144A>



Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

	VH de SEQ ID NO: 65 (Pág. 96). Donde la SEQ ID NO: 1, 53 y 65 de D1 tienen un 57.14, 78.81% y 100% de identidad respectivamente con la SEQ ID NO: 27 de la solicitud (alineamiento 3).	
(ii) una región de cadena ligera variable (VL) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL de SEQ ID n.º: 66;	El dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende 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 donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116 el cual comprende una VL de SEQ ID NO: 66 (Pág. 96). Donde la SEQ ID NOS: 54 y 66 de D1 tienen un 62.96% y 100% de identidad respectivamente con la SEQ ID NO: 66 de la solicitud (alineamiento 4).	
(2) un espaciador de la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 17; y	El CAR puede comprender una región espaciadora que une el dominio de unión al antígeno extracelular al dominio transmembrana, de acuerdo con la SEQ ID NOS: 1 o 2 (Pág. 156, Reiv. 1).	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 8).
(3) un dominio transmembrana comprendiendo una secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 18; y	Un dominio transmembrana de un polipéptido CD28 que tiene una secuencia de aminoácidos de las posiciones 114 a 220 de SEQ ID NO: 270 (Reiv. 1; Págs. 177 y 178). Donde la SEQ ID NO: 270 de D1 comprende la SEQ ID NO: 18 solo que difiere en dos aminoácidos (alineamiento 5).	Un dominio transmembrana (Reiv. 5)
(4) una región de señalización intracelular comprendiendo un dominio de señalización citoplásmico intracelular y una región de señalización co-estimulante, en donde el dominio de señalización citoplásmico intracelular comprende la secuencia de aminoácido SEQ ID n.º 20 y la región de señalización co-estimulante comprende la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 19.	Un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende las posiciones 52 a 163 de SEQ ID NO: 272 y una región co-estimulante que comprende un polipéptido 4-1BB que corresponde a las posiciones 214 a 255 de la SEQ ID NO: 274 (Págs. 156 y 180). Donde la SEQ ID NO: 272 de D1 tiene un 100% de SEQ ID NO: 20 (alineamiento 6). Y donde la SEQ ID NO: 274 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 19 de la solicitud (alineamiento 7).	Una región de señalización intracelular (Reiv. 5).



Ref. Expediente N° NC2021/0007254

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 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) que comprende 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). O donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116 el cual comprende una VH de SEQ ID NO: 65 (Pág. 96). Donde la SEQ ID NO: 1, 53 y 65 de D1 tienen un 57.14, 78.81% y 100% de identidad respectivamente con la SEQ ID NO: 27 de la solicitud (alineamiento 3). y una región variable de cadena ligera que comprende 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 donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116 el cual comprende una VL de SEQ ID NO: 66 (Pág. 96). Donde la SEQ ID NOS: 54 y 66 de D1 tienen un 62.96% y 100% de identidad respectivamente con la SEQ ID NO: 66 de la solicitud (alineamiento 4). Un dominio transmembrana de un polipéptido CD28 que tiene una secuencia de aminoácidos de las posiciones 114 a 220 de SEQ ID NO: 270 o 272 (Reiv. 1; Págs. 177 y 178). Donde la SEQ ID NO: 270 de D1 comprende la SEQ ID NO: 18 solo que difiere en dos aminoácidos (alineamiento 5). Adicionalmente, el CAR comprende un dominio transmembrana de un polipéptido CD8 que tiene una secuencia de aminoácidos de las posiciones 137 a 207 de la SEQ ID NO: 404 (Reiv. 1; Pág. 180) y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende las posiciones 52 a 163 de SEQ ID NO: 272 y una región co-estimulante que comprende un polipéptido 4-1BB que corresponde a las posiciones 214 a 255 de la SEQ ID NO: 274 (Págs. 156 y 180), y puede comprender una región espaciadora que une el dominio de unión al antígeno extracelular al dominio transmembrana (Reiv. 1, Pág. 156). Donde la SEQ ID NO: 272 de D1 tiene un 100% de SEQ ID NO: 20 (alineamiento 5) y la SEQ ID NO: 274 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 19 de la solicitud (alineamiento 6). Adicionalmente, D1 divulga que la 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_2016090312_1	100.00	59.32	57.14	57.14	57.14
2: WO_2016090312_53	59.32	100.00	78.81	78.81	78.81
3: WO_2016090312_65	57.14	78.81	100.00	100.00	100.00
4: WO_2016090312_116	57.14	78.81	100.00	100.00	100.00
5: WO_2020092854_A2_27	57.14	78.81	100.00	100.00	100.00



Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2016090312_1	-----	0
WO_2016090312_53	-----	0
WO_2016090312_65	-----	0
WO_2016090312_116	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRYYASWYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDR	60
WO_2020092854_A2_27	-----	0
WO_2016090312_1	-----	0
WO_2016090312_53	-----	0
WO_2016090312_65	-----	0
WO_2016090312_116	FSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSGPNPPVFGGGTKLTVLGSRGSGSGGG	120
WO_2020092854_A2_27	-----	0
WO_2016090312_1	-----QVQLVQSGSELKKGASVRVSTASGYFTSYMHVVRQAPGQGLEWMG	49
WO_2016090312_53	-----EVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKLEWVS	49
WO_2016090312_65	-----QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKLEWVS	49
WO_2016090312_116	GSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKLEWVS	180
WO_2020092854_A2_27	-----QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKLEWVS	49
:****:*. : :*.*:****:***:*. *: * *****:****:.		
WO_2016090312_1	VINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMDLSSLRSEDVAVYYCARGMYRSLLFYDP	109
WO_2016090312_53	TISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDVAVYYCARY-YH-AGAFDL	107
WO_2016090312_65	SISDSTYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDVAVYYCARS-GGQWKYYDY	108
WO_2016090312_116	SISDSTYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDVAVYYCARS-GGQWKYYDY	239
WO_2020092854_A2_27	SISDSTYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDVAVYYCARS-GGQWKYYDY	108
* . . * **:.:***:* *:.: : *:.:***:***** :*		
WO_2016090312_1	WGQGLTVTVSS	120
WO_2016090312_53	WGQGLTVTVSS	118
WO_2016090312_65	WGQGLTVTVSS	119
WO_2016090312_116	WGQGLTVTVSS	250
WO_2020092854_A2_27	WGQGLTVTVSS	119

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 1, 53, 65 y 116 de D1 con la SEQ ID NO: 27 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2016090312_54	100.00	62.96	62.96	62.96
2: WO_2020092854_A2_28	62.96	100.00	100.00	100.00
3: WO_2016090312_116	62.96	100.00	100.00	100.00
4: WO_2016090312_66	62.96	100.00	100.00	100.00



Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2016090312_54      QSVVTQPAVS VSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSKRPSGV 60
WO_2020092854_A2_28  SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSL---RSYYASWYQQKPGQAPVLYIGKNNRPSGI 57
WO_2016090312_116    SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSL---RSYYASWYQQKPGQAPVLYIGKNNRPSGI 57
WO_2016090312_66      SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSL---RSYYASWYQQKPGQAPVLYIGKNNRPSGI 57
                        .* :.* :.* : :.* : :.* * *      *.*****:*:* *:* .:*****:

WO_2016090312_54      SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTS--STLVFGGGTKLTVLG----- 111
WO_2020092854_A2_28  PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLG----- 110
WO_2016090312_116    PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLGSRGGGGS 117
WO_2016090312_66      PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLG----- 110
                        :*****.*****:* *****.* **      :*****

WO_2016090312_54      ----- 111
WO_2020092854_A2_28  ----- 110
WO_2016090312_116    GGGGSGGGGSEMAQVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLE 177
WO_2016090312_66      ----- 110

WO_2016090312_54      ----- 111
WO_2020092854_A2_28  ----- 110
WO_2016090312_116    GGGGSGGGGSEMAQVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLE 177
WO_2016090312_66      ----- 110

WO_2016090312_54      ----- 111
WO_2020092854_A2_28  ----- 110
WO_2016090312_116    WVSSISSDSTYYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYY 237
WO_2016090312_66      ----- 110

WO_2016090312_54      ----- 111
WO_2020092854_A2_28  ----- 110
WO_2016090312_116    DYWGQGTLVTVSS 250
WO_2016090312_66      ----- 110

```

Alineamiento 4. Entre la SEQ ID NO: 1, 53, 65 y 116 de D1 con la SEQ ID NO: 27 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1:	WO_2016090312_270	100.00	96.43
2:	WO_2020092854_A2_18	96.43	100.00

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2016090312_270      MLRLLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLCKYSYNLFSREFRASLHKGLD    60
WO_2020092854_A2_18    -----                                0

WO_2016090312_270      SAVEVCVVYGNYSQQLVQVSKTGFCNDGKLGNESVTFYLQNLYVNQTDIYFCKIEVMYP    120
WO_2020092854_A2_18    -----                                0

WO_2016090312_270      PYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSPKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVR    180
WO_2020092854_A2_18    -----MFwLVVVVGVLACYSLLVTVAFIIFwv-    28
                          *****

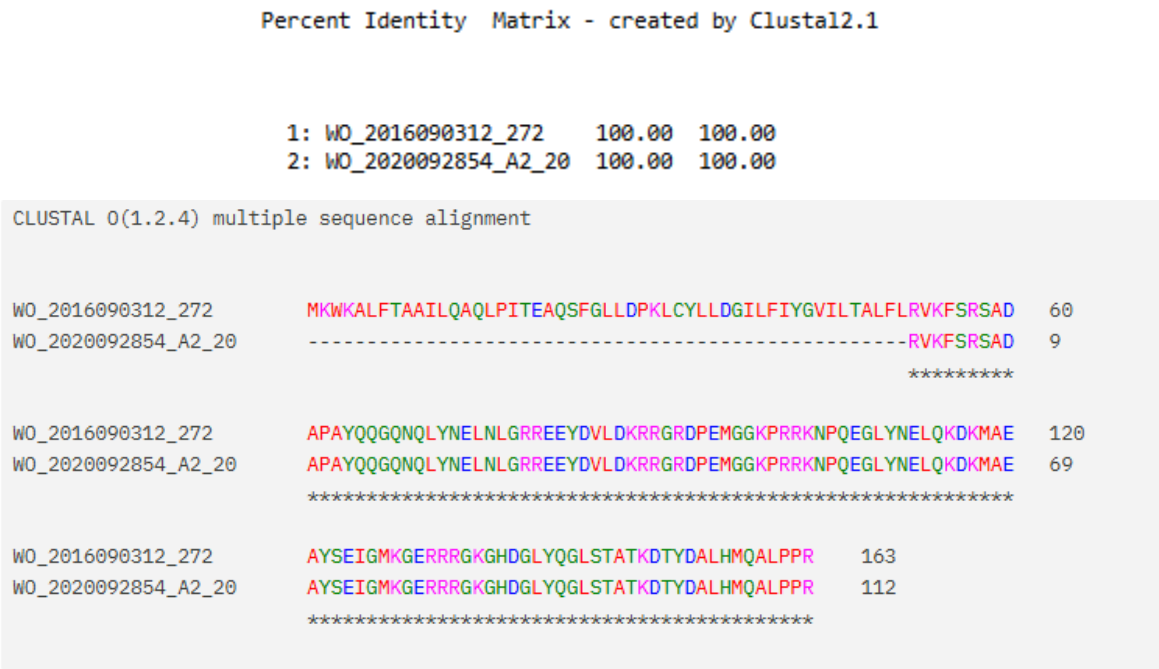
WO_2016090312_270      SKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYS                220
WO_2020092854_A2_18    -----                                28
```

Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 270 de D1 con la SEQ ID NO: 18 de la solicitud.



Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254



Alineamiento 6. Entre la SEQ ID NO: 272 de D1 con la SEQ ID NO: 20 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.



Alineamiento 7. Entre la SEQ ID NO: 274 de D1 con la SEQ ID NO: 19 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el receptor de antígeno quimérico divulgado en D1, consiste en un espaciador que comprende una secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID NO: 17 y un dominio transmembrana que difiere en dos aminoácidos de la SEQ ID NO: 18.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un espaciador de SEQ ID NO: 17 y un dominio transmembrana que difiere en dos aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 proporcione un receptor de antígenos quiméricos con algún efecto técnico diferente al

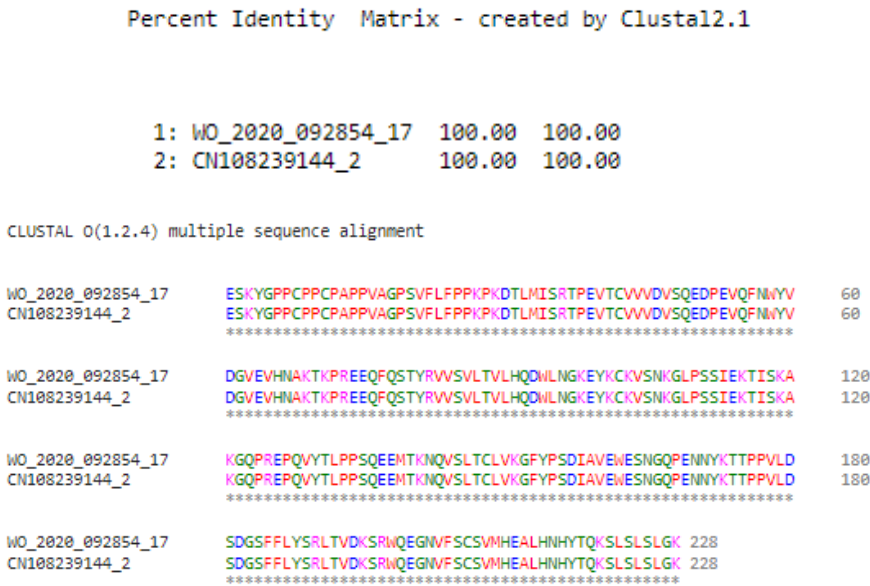
Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un receptor de antígeno quimérico 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 (GPCR5D) el cual se une de manera específica a GPCR5D para lisar células que expresan dicho blanco sin lisar GPCR5D negativo ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplo 6). Adicionalmente, no se evidencia que la SEQ ID NO: 17 proporcione un efecto técnico al CAR reclamado, ni se evidencia un efecto técnico asociado a un CAR que comprenda la SEQ ID NOs: 27 y 66.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el receptor de antígenos quimérico conocido en D1 con el fin de proporcionar otro receptor de antígenos quimérico alternativo?

Sin embargo, el incluir un espaciador con un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 17 de la solicitud 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 100% de identidad con la SEQ ID NO: 17 de la solicitud (alineamiento 8). Y un dominio transmembrana y una región de señalización intracelular (Reiv. 5).



Alineamiento 8. Entre la SEQ ID NO: 2 de D2 y la SEQ ID NO:17 de la solicitud, tienen 100% de identidad y cobertura.

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.

Adicionalmente, D1 divulga una célula que comprende el CAR el cual, expresado constitutivamente en la superficie celular, donde la célula es seleccionada del grupo que consiste en células T, natural killer (NK), linfocito T citotóxico (CTL), una célula reguladora T, una célula embrionaria, una célula progenitora linfoide, célula precursora de célula T y una célula madre pluripotente (Reiv. 107). Además, una composición farmacéutica que comprende las células que comprende el CAR, y un kit que comprende dicha célula (reiv.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

137 a 145).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al receptor de antígenos quimérico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016090312	1 a 27	Nivel inventivo
D2	CN108239144	1 a 27	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones a los dibujos

El solicitante manifiesta que *“Adicionalmente, adjunto al presente memorial una nueva figura que reemplaza por completo la figura 10ª radicada el 1 de junio de 2021, en donde siguiendo sus amables sugerencias se amplían los nombres en el eje x para que sean completamente legibles. Es importante además aclarar que la anterior modificación no representa una ampliación al alcance de la invención como se presentó originalmente ni introduce nueva materia inventiva dentro del capítulo descriptivo (...)*

De acuerdo con la objeción del Examinador respetuosamente me permito señalar que adjunto al presente memorial la Nueva Figura 10A, en donde siguiendo sus amables sugerencias se amplían los nombres en el eje x para que sean completamente legibles. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto debido a que la figura modificada le brinda por completo claridad a la invención y cumple con todos los requisitos formales exigidos por la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, es decir que contiene los números de referencia para designar cada uno de los elementos que comprende”.

Se aclara que las modificaciones a la figura 10 A presentada en el escrito radicado bajo número NC2021/0007254 presentado el 26 de marzo de 2024 permiten superar las objeciones a las figuras.

Argumentos frente a las objeciones a materia exceptuada de patentabilidad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las excepciones a la patentabilidad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“De acuerdo con esta objeción, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde siguiendo las amables sugerencias del Examinador se elimina por completo la materia reclamada por las antiguas reivindicaciones 180 a 197, por lo que considero superada la objeción al respecto ya que toda la materia ahora reclamada es considerada patentable”.*

En respuesta a dichos argumentos se debe mencionar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0007254 el 26 de marzo de 2024 no presenta materia exceptuada de patentabilidad. Por tanto, las objeciones han sido superados.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Argumentos frente a las objeciones a la claridad de las reivindicaciones

El solicitante indica que *“Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, es posible establecer que las objeciones formuladas por el examinador se ven superadas, por las siguientes razones: i) En cuanto a la objeción a las antiguas reivindicaciones 1, 4, 13, 16, 19, 20, 22, 36, 38, 43, 45, 49, 53, 55, 59, 61, 65, 66, 68, 90, 95, 99, 101, 103, 106, 111, 112, 128, 129, 134, 139, 141, 154, 159, 163, 165, y 167, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde siguiendo las amables sugerencias del Examinador se elimina por completo la materia reclamada por dichas reivindicaciones. Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 9 y 12 (antiguas reivindicaciones 34 y 41, respectivamente), me permito resaltar que se elimina por completo cualquier referencia a la identidad de secuencia, por lo que considero superada la objeción al respecto ya que toda la materia reclamada ahora es completamente clara y adecuadamente soportada en el Capítulo Descriptivo.*

ii) Respecto a las expresiones “un espaciador de al menos 125 aminoácidos de longitud”, “un dominio transmembrana” y “una región de señalización intracelular”, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se elimina por completo la materia reclamada por la antigua reivindicación 1 que las comprendía, por lo que se considera superada la objeción al respecto. Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 1 y 2 (antiguas reivindicaciones 2 y 3, respectivamente), me permito señalar que se modifican de tal manera que se reclama la secuencia de aminoácidos del espaciador, el dominio transmembrana, y el dominio de señalización intracelular. Así las cosas, estas nuevas reivindicaciones 1 a 2 son clara y se encuentran adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo, por lo que consideramos superadas la objeción al respecto.

iii) En cuanto a los términos “al menos”, “aproximadamente”, “uno o más”, “más de”, “opcionalmente” y “o uno”, me permito señalar que siguiendo las amables sugerencias del Examinador se elimina por completo dichos términos del conjunto reivindicatorio modificado, por lo que consideramos superada la objeción al respecto.

iv) Respecto a las objeciones a las antiguas reivindicaciones 1, 5, 6, 12 a 14, 23, 29, 37, 38, 51, 63, 66, 67, 68, 71, 72, 75, 77, 79 a 83, 86, 87, 107, 113 a 118, 149 y 178 me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde siguiendo las amables sugerencias del Examinador se elimina por completo la materia reclamada por dichas reivindicaciones, por lo que considero superada la objeción al respecto.

v) En cuanto a la objeción a la expresión “donde el espaciador es o comprende la secuencia establecida en SEQ ID (..)” en la nueva reivindicación 4 (antigua reivindicación 15), me permito señalar que dicha reivindicación se modifica para especificar que el espaciador se “codifica por una secuencia de ácido nucleico que tiene 98% de identidad a la secuencia de ácido nucleico expuesta en SEQ ID NO:74”. Además, vale la pena resaltar que dicha reivindicación 4 corresponde a una reivindicación dependiente de la nueva reivindicación independiente 1 la cual reclama la secuencia del CAR, así que, en vista de la degeneración del código genético, una persona medianamente versada en la materia podría entender fácilmente las secuencias de ácido nucleico que codificarían para el receptor de antígeno quimérico (CAR) citado específico. Por lo tanto, consideramos superada la objeción al respecto ya que la nueva reivindicación 4 es completamente clara y cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra completamente capaz de entender el alcance aquí reclamado.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

vi) Respecto a la objeción a las expresiones “donde el fragmento de anticuerpos de cadena simple” (en la nueva reivindicación 5 – antigua reivindicación 30), “de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la” (en las nuevas reivindicaciones 6, 8 y 11 – antigua reivindicaciones 31, 33 y 40), “El receptor de antígeno quimérico de la forma de reivindicación 31” (nueva reivindicación 7 - antigua reivindicación 40) se sustituyen por “donde el fragmento de anticuerpo de cadena simple es”, “de cualquiera de las reivindicaciones 1 a” y “El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación”, respectivamente, por lo que considero superada la objeción al respecto.

vii) En cuanto a la objeción a la nueva reivindicación 18 (antigua reivindicación 70), me permito señalar que siguiendo sus amables sugerencias se modifica dicha reivindicación en donde se adiciona las secuencias del sitio de donador de empalme modificado y el sitio de aceptor modificado. Así las cosas, para cualquier persona medianamente versada en la materia es completamente claro cada uno de los lugares del donante del empalme modificado, por lo que considero superada la obtención al cliente.

viii) Respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio, me permito señalar que, siguiendo las sugerencias del Examinador, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial en su reivindicación dependiente reclama absolutamente todas las características esenciales del receptor de antígenos quimérico, en particular, dicha reivindicación reclama y se define por medio de las secuencias de aminoácidos de la región VH y VL, el espaciador, el dominio transmembrana, y la región de señalización intracelular. En este sentido, consideramos superada la objeción al respecto ya que la nueva reivindicación independiente es completamente autosuficiente puesto que se encuentra adecuadamente definida por sus características esenciales”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0007254 el 26 de marzo de 2024 no cumple con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486 como se muestra en el numeral 4.2 del presente Oficio. En este sentido, la reivindicación 1 carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de un receptor de antígenos quiméricos que comprende una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 66 en combinación con una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 27 y en la tabla E3 muestra que un CAR con una VH de SEQ ID NO: 27 solo comprende la combinación con una VL de SEQ ID NO: 28 (GPRC5D-203 VH/VL – largo y GPRC5D-203 VL/VH – largo). Además, la reivindicación 2 menciona las SEQ ID NO de CDRs que deberían ser mencionadas en la reivindicación independiente. Además, la reivindicación 14 menciona características técnicas esenciales del CAR que deberían ser incluidos en la reivindicación independiente.

Por su parte, las reivindicaciones 9 y 12 no son coherentes porque mencionan que el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 u 8, pero las SEQ ID NO: 7 y 8 a pesar tener un 100% de identidad, no tiene la misma longitud. Ni la SEQ ID NO: 8 comprende la SEQ ID NO: 66. Por tanto, no parece tratarse del mismo CAR. Así mismo, las reivindicaciones 10 y 13 no son coherentes porque la SEQ ID NO: 263 y 264 no tienen el 100% de identidad y longitud, por tanto, son secuencias de ácido nucleico que codifican para dos CAR que comprenden un dominio de unión a antígeno extracelular diferente. En este sentido, no es claro cuál es el CAR reclamado.

Adicionalmente, algunas reivindicaciones hacen alusión a porcentajes de identidad de secuencias de aminoácidos o nucleótidos, lo cual no es claro y da lugar a un sinnúmero de CAR y secuencias codificantes del mismo que no tienen sustento en la descripción.

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Ahora respecto a las expresiones imprecisas debe mencionarse que aún se presentan en el capítulo reivindicatorio modificado, como es el caso como se evidencia de la reivindicación 18 porque menciona que “al menos una” para referirse a mutaciones que no están sustentadas en la *descripción*.

El solicitante adiciona que “ix) Respecto a la objeción al excesivo número de reivindicaciones independientes, respetuosamente me permito señalar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad en su sección 2.6.4.1 establece que una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente, en donde la solicitud puede contener más de una reivindicación independiente de producto o de proceso. Si bien, la reivindicación independiente debe especificar todas las características esenciales necesarias para definir la invención, no es necesario que mencione las características que estén implícitas. En el presente caso, el receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 1, un polinucleótido de la reivindicación 17, un vector de la reivindicación 20, una célula aislada de las reivindicaciones 22 y 23, una composición de las reivindicaciones 24 y 25 corresponden a reivindicaciones independientes que reclaman diferentes productos y, además, el alcance de cada uno de estos es diferente por lo que cada una de dichas reivindicaciones se encuentra adecuadamente definida por sus características esenciales, en particular, por cada una de sus componentes. Así las cosas, el solicitante no se encuentra en la obligación de limitar la invención y mucho menos de reclamar una única reivindicación dirigida a un único producto. Además, vale la pena resaltar que cada una de estas reivindicaciones es completamente autosuficiente a pesar de compartir el mismo concepto inventivo, de hecho, cada reivindicación independiente se refiere a una modalidad diferente de la invención, que si bien presentan características que se comparten, también comprenden características técnicas que las distinguen entre sí, por lo que es necesario incluir una reivindicación independiente para cada modalidad a fin de conferir una adecuada protección a la invención desarrollada por el titular de la solicitud. En este sentido, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que la materia reclamada por cada una de las reivindicaciones 1, 17, 20, 22, 23, 24 y 25 son concisos, por lo que considero superada la objeción al respecto”.

x) En cuanto a la excesiva complejidad del capítulo reivindicatorio, nuevamente me permito señalar que adjunto al presente memorial se adjunta un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde siguiendo sus amables sugerencias las nuevas reivindicaciones reclaman un alcance específico y de fácil comprensión, en particular, las reivindicaciones modificadas reclaman las características de un CAR antiGPRC5D. En este sentido, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de determinar el alcance de la invención y reproducir este a partir de las características reclamadas en el capítulo reivindicatorio, por lo que considero superada la objeción al respecto.

xi) En este sentido y a la luz de las modificaciones considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 y la Guía para Examen de Solicitud de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada”.

De lo anterior, es importante mencionar que las reivindicaciones solamente tienen una reivindicación independiente y el resto son dependientes. Por lo tanto, las objeciones relacionadas con la excesiva complejidad del capítulo reivindicatorio han sido superadas

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

con las modificaciones realizadas, donde además se evidencia cual es el alcance de la materia reclamada.

Sin embargo, aún se presenta objeciones de claridad y sustento de la materia reclamada como se indicó anteriormente.

Argumentos frente a las objeciones a la descripción.

El solicitante afirma que “Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio, es posible establecer que las objeciones formuladas por el examinador al capítulo descriptivo se ven superadas debido a que el alcance reclamado por el nuevo conjunto reivindicatorio se encuentra adecuadamente soportado en el capítulo descriptivo, en particular las secuencias de los componentes del CAR reclamados en la nueva reivindicación

Sin perjuicio de lo anterior, y con el ánimo de demostrar el soporte adecuado de toda la materia que se pretende reclamar, a continuación, se encontrara el soporte de cada una de las nuevas reivindicaciones en la publicación internacional que se basó la presente solicitud: (...)

De acuerdo con todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto ya que claramente la materia reclamada por la presente invención se encuentra adecuadamente soportada por el Capítulo Descriptivo”.

En respuesta a dichos argumentos se debe mencionar que el capítulo descriptivo no cumple con lo estipulado en el artículo 28 de la Decisión 486 como se indica en el numeral 4.3 del presente Oficio. Esto dado que la descripción no es clara ni suficiente porque no se evidencia el desarrollo de un receptor de antígenos quimérico que comprenda una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 66 en combinación con una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 27. Así las cosas, de acuerdo con la tabla E3 muestra que un CAR con una VH de SEQ ID NO: 27 solo comprende la combinación con una VL de SEQ ID NO: 28 (GPRC5D-203 VH/VL – largo y GPRC5D-203 VL/VH – largo). Por tanto, no es claro cuál es el CAR que se está reclamando. Tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier CAR.

Además, la descripción menciona que el CAR puede comprender un dominio de señalización de SEQ ID NO: 7 u 8, pero se evidencia que las SEQ ID NO: 7 y 8 a pesar tener un 100% de identidad, no tiene la misma longitud. Por tanto, no parece tratarse del mismo CAR (alineamiento 1). Además, no se evidencia que la SEQ ID NO: 8 comprenda la SEQ ID NO: 66, de esta forma, no se trata del mismo CAR (alineamiento 2). De esta forma, una persona capacitada no tendría las herramientas suficientes para llegar al CAR reclamado, tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier CAR.

La descripción no es clara ni suficiente porque no se evidencia que la SEQ ID NO: 290 y 289 se traten del mismo CAR, ni las SEQ ID NO: 263 y 264 tienen un 100% de identidad por tanto no se evidencien codifiquen para el mismo CAR.

De esta forma, no es posible superar las objeciones con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

Argumentos frente a las objeciones por falta de unidad de invención

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

El solicitante menciona que *“En respuesta a lo anterior, de nuevo me permito llamar la atención de la Oficina de Patentes sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde ahora se reclama un constructo de receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende secuencias específicas de la región VH y VL, un espaciador de la SEQ ID NO: 17, un dominio transmembrana de SEQ ID NO.: 18, un dominio de señalización citoplasmática intracelular de SEQ ID NO:20, y una región de señalización coestimuladora de SEQ ID NO:19, además, todas las otras reivindicaciones dependen de la reivindicación 1 e incluyen la misma presente materia. Por lo tanto, los receptores de la invención corresponden a un único concepto inventivo y la unidad de invención debería ser reconocida a la luz de las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado”*.

Así, es importante aclarar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0007254 el 26 de marzo de 2024 presenta materia que cumple con unidad de invención, dado que reclama un receptor de antígenos quiméricos que comprende: (1) un dominio de unión a antígeno extracelular 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 antígeno extracelular comprende: (i) una región de cadena pesada variable (VH) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VH de SEQ ID n.º: 27; y (ii) una región de cadena ligera variable (VL) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL de SEQ ID n.º: 66; (2) un espaciador de la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 17; y (3) un dominio transmembrana comprendiendo una secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 18; y (4) una región de señalización intracelular comprendiendo un dominio de señalización citoplásmico intracelular y una región de señalización co-estimulante, en donde el dominio de señalización citoplásmico intracelular comprende la secuencia de aminoácido SEQ ID n.º 20 y la región de señalización co-estimulante comprende la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 19. Por tanto, las objeciones han sido superadas.

Argumentos frente a las objeciones a la falta de nivel inventivo de la materia reclamada

El solicitante argumenta que *“El Examinador considera que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente de invención no cumplen el requisito de nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones: (...)”*

En cuanto al nivel inventivo de la invención de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 21241, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En primer lugar, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se elimina por completo las reivindicaciones 1, 4 a 14, 16, 18, 19 a 29, 35 a 39, 42 a 45, 47, 48, 50 a 59 y 65 a 68, por lo que considero superadas las objeciones al respecto.

La presente invención ahora reclama las secuencias específicas del constructo de CAR, tal como aquellas presentes en el constructo de CAR que comprende scFv de GPRC5D-

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

203 humano. Además, la reivindicación 1 modificada incorpora la presente materia de las reivindicaciones anteriores 14, 59 y 49 que especifican que el espaciador comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:17, el dominio transmembrana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y la región de señalización intracelular comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y SEQ ID NO: 20. Sin embargo, vale la pena resaltar que ni D1 ni D2 enseña o sugiere un CAR que comprende los componentes: el espaciador, el dominio de unión a antígeno extracelular, el dominio transmembrana, y la región de señalización intracelular, que comprende las secuencias como se divulga en las reivindicaciones modificadas.

Además, en este punto me permito resaltar que la presente invención proporciona el uso de un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-GPRC5D con secuencias definidas específicas, tal como aquellas presentes en el constructo de CAR que comprende scFv de GPRC5D-203 humano (como se evidencia en la tabla E3 del Capítulo Descriptivo). Como se explica en más detalle a continuación y en la solicitud como se presentó, se encontró ventajosamente que los constructos que incorporan scFv de GPRC5D-203 humano (VL/VH y VH/VL) mostraron la señalización tónica más baja en comparación a los constructos de CAR que incorporan otros scFv de GPRC5D. Particularmente, el ejemplo 4 de la presente solicitud en el párrafo [0807] describe la señalización tónica y no tónica detectada a partir de células GFP+ (transducidas con CAR). También se ilustra en el ejemplo 4, el nivel superior de señalización dependiente de antígeno de diversos CAR antiGPRC5D que comprenden el espaciador largo (228 aminoácidos) en comparación a los CAR que comprenden ya sea el espaciador medio (119 aminoácidos) o corto (12 aminoácidos). Asimismo, en las figuras 6C-6E, los CAR que comprenden el espaciador largo exhibieron mayores niveles de señalización mediada por antígeno a través del CAR (figura 6C) que los CAR que comprenden el espaciador medio o corto (figuras 6D y 6E, respectivamente). Estos datos indican que un espaciador largo en un CAR da por resultado un más alto porcentaje de activación de las células T de CAR después de la exposición a un antígeno en comparación a los CAR que contienen un espaciador medio o corto. Esto soporta además los efectos técnicos ventajosos del CAR como se reivindica actualmente. Además, el ejemplo 8 del Capítulo Descriptivo compara tres CAR que comprenden diferentes scFv de GPRC5D en un modelo de xenoinjerto de línea celular de mieloma humano OPM2 in vivo. El ejemplo 8 muestra que en tanto que el tratamiento con cada una de las células T de CAR dirigidas a GPRC5D incrementó la supervivencia de los ratones en comparación a ningún tratamiento/tratamiento simulado, sólo los ratones tratados con el CAR que incorpora VL/VH de GPRC5D-203 mantuvieron el 100% de supervivencia a los 100 días después de la inyección de células T de CAR (párrafo [0829], figura 12B). Así las cosas, los ejemplos demuestran que el constructo de CAR de GPRC5D que comprende scFv de GPRC5D-203 humano exhibe una señalización tónica baja (independiente de antígeno), una señalización dependiente de antígeno alta, y demuestra una protección terapéutica superior en un modelo in vivo en comparación a los CAR que comprenden scFv de GPRC5D alternativos.

De esta forma, es evidente que la invención tiene exhibe los efectos técnicos de una señalización tónica baja (independiente de antígeno), una señalización dependiente de antígeno alta, y demuestra una protección terapéutica superior en un modelo in vivo en comparación a los CAR que comprenden scFv de GPRC5D alternativos. Particularmente, dichos efectos técnicos están asociados a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas ni en D1 ni en D2. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que el receptor tiene características que implican componentes distintos y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que el Examinador deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.

Ahora bien, D1 enseña el uso de un CAR que se dirige a GPRC5D para el tratamiento de cáncer. La reivindicación 1 de la invención se refiere a un constructo de CAR dirigida a GPRC5D que comprende un dominio extracelular con secuencias citadas específicas y un espaciador de SEQ ID NO: 17, así como el dominio transmembrana y el dominio de señalización intracelular. No obstante, D1 no enseña ni sugiere un CAR dirigido a GPRC5D como el de la reivindicación 1, particularmente uno que contiene la combinación específica de todos los elementos con un espaciador de SEQ ID NO:17.

De manera similar, D2 no subsana las deficiencias en las enseñanzas de D1. D2 enseña el uso de una región de espaciador de al menos 125 aminoácidos de longitud. Los CAR divulgados en D2 son células T de CAR anti-PSCA. Por lo tanto, D2 no enseña o sugiere un CAR dirigido a GPRC5D que comprende las secuencias de la reivindicación 1 de la presente invención. Además de D2 con relación a un CAR dirigido a un antígeno diferente, no habría motivación de D2 para que un experto en la técnica modifique el CAR de D1 con el espaciador de D2. D2 comparó la eficacia de siete espaciadores diferentes en ensayos con CAR anti-PSCA.

Entre los datos mostrados, D2 mostró que las células T de CAR anti- PSCA que contienen espaciadores G4HH2H3mt (SEQ ID NO: 2; 228 aminoácidos de longitud) o un espaciador más corto designado 7H (40 aminoácidos de longitud) exhiben un efecto terapéutico de aniquilación en células tumorales in vivo, pero que los resultados con el espaciador más corto fueron superiores. De hecho, la figura 9 de D2 muestra la acción superior de una célula T de CAR que contiene la bisagra 7H donde los ratones a los que se administraron estas células estaban básicamente libres de tumor (ver D2, párrafo [0115]). Esto es contrario a los hallazgos del ejemplo 4 de la presente especificación que, como se analiza anteriormente, demostró que la incorporación de un espaciador largo incrementó la señalización mediada por antígeno a través del CAR (párrafo [0808]) en comparación al espaciador corto. En vista de la enseñanza de D2, una persona medianamente versada en la materia no habría esperado este resultado superior del espaciador largo (SEQ ID NO: 17) en la presente solicitud, puesto que el espaciador corto de D2, 7H, demostró resultados terapéuticos significativamente beneficiosos. El CAR anti-GPRC5D reivindicado que comprende la combinación de las secuencias de dominio extracelular específicas y el espaciador largo de SEQ ID NO: 17 no se enseña ni se sugiere por ninguna de las referencias citadas. Los datos de los ejemplos de trabajo descritos anteriormente muestran que el efecto técnico superior del CAR como se reivindica es el resultado de la combinación tanto del dominio extracelular específico como del espaciador. Este resultado no se esperaría ni sería obvio a partir de las enseñanzas de D1 y D2, individualmente o en combinación, y no hay motivación derivable de ninguna de las referencias citadas que llevaría a una persona experta a modificar el CAR para llegar a la presente materia reivindicada.

Además de los resultados ventajosos analizados anteriormente, la presente materia reivindicada proporciona el uso de polinucleótidos que codifican para un receptor de antígeno quimérico (CAR) en el que el ácido nucleico que codifica para el espaciador contiene al menos un sitio de donador y/o aceptor de empalme modificado como se cita. Como se explica en más detalle más adelante y en la solicitud como se presentó, se encontró que incluso después de la optimización por codones, aún pueden existir sitios de donador y/o aceptor de empalme críptico. Particularmente, el ejemplo 3 del Capítulo

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Descriptivo en el párrafo [0803] describe la identificación de posibles sitios de aceptor y donador de empalme después de la optimización por codones inicial. Los sitios de donador de empalme y aceptor de empalme identificados con una puntuación de sitio de empalme de > 0.7 ($> 70\%$ de probabilidad de un evento de empalme), por ejemplo, en la región de promotor y la región de espaciador larga), se modificaron por mutación silenciosa para reducir la puntuación de sitio de empalme a menos de 0.7. Entre estas regiones modificadas adicionalmente después de la optimización por codones para la eliminación de sitio de corte y empalme estaban aquellas dentro de secuencias de región de espaciador más largas. Las secuencias de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos modificada que codifica para el espaciador largo del CAR se exponen en SEQ ID NO: 74.

La presente materia reivindicada proporciona el uso de polinucleótidos optimizados (o polinucleótidos que contienen ciertas características diseñadas para la optimización) para reducir la heterogeneidad del ARN y/o modificar la expresión del receptor codificado. Los polinucleótidos optimizados como se reivindica se modifican tal como la eliminación de sitios de empalme crípticos u ocultos a fin de reducir la heterogeneidad del ARN (ver, por ejemplo, el párrafo [0275] de la solicitud como se presentó). La optimización también da por resultado características adicionales tal como expresión mejorada y/o expresión superficial de la proteína codificada (que incluye niveles incrementados, uniformidad, o consistencia de expresión entre células o diferentes composiciones de células terapéuticas enmendadas para expresar los polipéptidos) (ver, por ejemplo, el párrafo [0421] de la solicitud como se presentó).

El solicitante considera que ninguna de las referencias citadas proporciona ninguna enseñanza o motivación que conduzca a la persona experta a la presente materia reivindicada. Las referencias citadas no proporcionan el uso del CAR anti-GPRC5D reivindicado en la presente que comprende secuencias citadas específicas, que incluyen las secuencias de dominio extracelular específicas y un espaciador de SEQ ID NO: 17. Ninguna de las referencias citadas presenta ninguna razón para modificar el polinucleótido como se describe, por ejemplo, al codificar para un CAR que comprende un espaciador que comprende sitios de donador de empalme y/o aceptor de empalme modificados de las secuencias específicas reivindicadas. Por lo tanto, no hay motivación derivable de ninguna de las referencias citadas que llevaría a una persona medianamente versada en la materia a modificar el polinucleótido para llegar a la presente materia reivindicada. Por al menos estas razones, el solicitante considera que las presentes reivindicaciones son inventivas sobre la referencia citada.

Así las cosas, cualquier persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 de ninguna manera podría llegar a la presente invención ni podrían llegar a obtener el efecto y las ventajas técnicas que comprende la presente invención. Particularmente, las características esenciales de las reivindicaciones del solicitante, incluida cada uno de los componentes del constructo CAR, no se describen en el arte previo. Por lo tanto, basándonos en el anterior análisis, es completamente evidente que una persona medianamente versada en la materia tendría que haber llevado a cabo una experimentación adicional para poder obtener la invención a partir de las enseñanzas del arte previo citado, e incluso debería realizar una inversión tanto económica como intelectual adicional.

En lo que respecta a las reivindicaciones dependientes, me permito señalar que estas comprenden todas y cada una de las características esenciales de la invención reclamadas en la reivindicación independiente. Dado que la reivindicación 1 modificada

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

es novedosa e inventiva con respecto a las referencias citadas, las reivindicaciones dependientes también son inventivas con respecto a las referencias citadas. En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D1 y D2, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un todo y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone en la sección 10 el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina (...)

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 21241 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Es más, no es posible prever el receptor de antígenos quiméricos, el polinucleótido, el vector, la célula, y la composición de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña esta invención”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0007254 presentado el 26 de marzo de 2024 carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 como se evidencia en el numeral 6.1 del presente Oficio. De esta forma, D1 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), el cual comprende un dominio extracelular de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116 el cual comprende una VH de SEQ ID NO: 65 (Pág. 96). Donde la SEQ ID NO: 65 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 27 de la solicitud (alineamiento 3). y la región variable de cadena ligera que está comprendida en la SEQ ID NO: 116 es la SEQ ID NO: 66 (Pág. 96). Donde la SEQ ID NOs: 66 de D1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 66 de la solicitud (alineamiento 4). Un dominio transmembrana de un polipéptido CD28 que tiene una secuencia de aminoácidos de las posiciones 114 a 220 de SEQ ID NO: 270 o 272 (Reiv. 1; Págs. 177 y 178). Donde la SEQ ID NO: 270 de D1 comprende la SEQ ID

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

NO: 18 solo que difiere en dos aminoácidos (alineamiento 5). Adicionalmente, el CAR comprende un dominio transmembrana de un polipéptido CD8 que tiene una secuencia de aminoácidos de las posiciones 137 a 207 de la SEQ ID NO: 404 (Reiv. 1; Pág. 180) y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 ξ que comprende las posiciones 52 a 163 de SEQ ID NO: 272 y una región co-estimulante que comprende un polipéptido 4-1BB que corresponde a las posiciones 214 a 255 de la SEQ ID NO: 274 (Págs. 156 y 180), y puede comprender una región espaciadora que une el dominio de unión al antígeno extracelular al dominio transmembrana (Reiv. 1, Pág. 156). Donde la SEQ ID NO: 272 de D1 tiene un 100% de SEQ ID NO: 20 (alineamiento 5) y la SEQ ID NO: 274 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 19 de la solicitud (alineamiento 6).

Así, la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el receptor de antígeno quimérico divulgado en D1, consiste en un espaciador que comprende una secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID NO: 17 y un dominio transmembrana que difiere en dos aminoácidos de la SEQ ID NO: 18. Pero esta diferencia no proporciona un receptor de antígenos quiméricos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un CAR que comprende: un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une a 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). Adicionalmente, no se evidencia que la SEQ ID NO: 17 proporcione un efecto técnico al CAR reclamado, ni se evidencia un efecto técnico asociado a un CAR que comprenda la SEQ ID NOs: 27 y 66.

De esta forma, la solicitud está proporcionando un receptor de antígenos quiméricos alternativo- Pero en D2 se divulga 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 8). Y un dominio transmembrana y una región de señalización intracelular (Reiv. 5).

Por tanto, 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 solicitud.

Además, contrario a lo expuesto por el solicitante en sus argumentos, el CAR GPRC5D-203 VL/VH –largo comprende la SEQ ID NO: 28 no la SEQ ID NO: 66, y tampoco es claro que si dicho CAR comprende la SEQ ID NO: 8 no comprende la SEQ ID NO: 66. Por tanto, no está probado los efectos técnicos para las dos formas de CAR. Tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier CAR. Por tanto, no es posible atribuir los efectos técnicos explicados en los argumentos, al CAR reclamado. Adicionalmente, no es posible atribuir efectos técnicos a CAR que tienen al menos una mutación pues no se evidencia el desarrollo de CAR con dichas modificaciones.

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.

Oficio N° **22574** de **23 de diciembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007254		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/059285		31/10/2019							
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	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 27
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, 19, 20, 27, 66.
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	WO2018017786	25/01/2018	-	-	A
	WO2018147245	16/08/2018	-	-	A
	WO2019154890	15/08/2019	-	-	A
THE LENS	WO2017062628	12/04/2017	-	-	A
	WO2015095895	24/06/2015	-	-	A
	EP3094653	22/11/2016	-	-	A
	US20180118803	02/05/2018	-	-	A
	KR20170109537	28/09/2017	-	-	A
	WO2017172981	04/10/2017	-	-	A
	WO2016090329	08/06/2016	-	-	A
	US20160158359	08/06/2016	-	-	A
	US20160333114	16/11/2016	-	-	A
	US20160289293	05/12/2016	-	-	A
STN	WO2016210293	29/12/2016	-	-	A
	WO2017181119	19/10/2018	-	-	A
	WO2017149515	08/09/2017	-	-	A
	WO2017049166	23/03/2017	-	-	A
EPO/ ISA	WO2017172981	05/10/2017	-	-	A
	CN108239144	03/07/2018	1 a 27	Abstract. Reivs. 1 a 6.	Y

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

	Hudecek, M., <i>et al.</i>	02/2015	-	-	A
	Winkler, K., <i>et al.</i>	15/10/2000	-	-	A
	Maynard, J. A., <i>et al.</i>	06/2002	-	-	A
	Barderas, R., <i>et al.</i>	01/07/2008	-	-	A
	WO2017222593	28/12/2017	-	-	A
ISA/ EPO/n THE LENS/ PATBASE	WO2016090312	09/06/2016	1 a 27	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	WO16090312	09/06/2016	-	-	A
	WO17070608	27/04/2017	-	-	A
	WO16090329	28/07/2016	-	-	A
	US2017335281	23/11/2017	-	-	A
	US2018258149	13/09/2018	-	-	A
	US2018118822	03/05/2018	-	-	A
	WO18147245	16/08/2018	-	-	A
	WO18017786	25/01/2018	-	-	A
	JP2017537629	21/12/2017	-	-	A
	US2018118803	03/05/2018	-	-	A
GOOGLE PATENTS	WO16126608	11/08/2016	-	-	A
	EP3105317	19/09/2018	-	-	A
	US20160303230	20/10/2016	-	-	A
	CN105647873	08/06/2016	-	-	A
	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.				

Oficio N° 22574 de 23 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007254

Berahovich, R., et al. (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. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (01/12/2024)	