

|                                                   |                                             |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                             |
| RAD: 13-137536- -5                                | FECHA: 2014-09-05 10:11:53                  |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 6                                   |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                             |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO

Asunto:      Radicación:      13-137536- -5  
                 Trámite:              11  
                 Evento:             379  
                 Actuación:            519  
                 Oficio:                11320  
                 Folios:                6

|                                     |                   |            |  |                               |   |
|-------------------------------------|-------------------|------------|--|-------------------------------|---|
| Patente de Invención                | X                 |            |  | Patente de Modelo de Utilidad |   |
| Vía Nacional                        |                   |            |  |                               |   |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I |  | Capítulo II                   | X |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2011/064191 |            |  |                               |   |
| Fecha de Presentación Internacional | 09/12/2011        |            |  |                               |   |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                                   |                   |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicado No. 13-137536-00000-0000 | 06/Junio/2013     |
|                   | Radicado No. 13-137536-00001-0000 | 10/Julio/2013     |
| Reivindicaciones: | Radicado No. 13-137536-00000-0000 | 06/Junio/2013     |
|                   | Radicado No. 13-137536-00001-0000 | 10/Julio/2013     |
| Dibujos:          | Radicado No. 13-137536-00000-0000 | 06/Junio/2013     |
| Secuencias:       | Radicado No. 13-137536-00000-0000 | 06/Junio/2013     |
| Prioridad:        | 61/502,649                        | 29/Junio/2011     |
|                   | 61/421,470                        | 09/Diciembre/2010 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Para la presente solicitud se estudió el capítulo reivindicatorio completo (Radicado No. 13-137536-00001-0000).

Título de la solicitud: “Uso de las células T modificadas por receptor de antígeno quimérico para tratamiento de cáncer”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones útiles para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una secuencia de ácido nucleico aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana, una región de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización CD3 zeta, en el que el dominio de señalización CD3 zeta comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07H 21/04, A61K 39/00.

#### **4. Excepción a la Patentabilidad** (Art 20 D 486 literales (c) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 21 a 33 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que hacen referencia a células que no se encuentran definidas en términos de ‘una línea celular’.

El objeto de las reivindicaciones 45 a 69 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que hacen referencia a métodos de tratamiento en mamíferos.

#### **5. De la solicitud de patente**

##### **Reivindicaciones** (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo complete carece de claridad y concisión, por cuanto:

- Las reivindicaciones encabezadas por ácidos nucleicos deben comprender la secuencia completa de nucleótidos etiquetada con el número de identificación de secuencias SEQ ID N°, y no deben reclamarse a partir de la secuencia de aminoácidos que codifican. Además, debe estar caracterizada estructuralmente la secuencia de la molécula de ácido nucleico completa y ésta no debe estar caracterizada por los dominios estructurales proteicos (Reivindicaciones 1 – 2, 4, 5, 71, 73, 74). Si, por lo contrario, lo que se reclama es el receptor de antígeno quimérico, es decir, la proteína, esta debe reclamarse por la secuencia completa de aminoácidos SEQ ID NO. y por las secuencias de cada uno de sus dominios proteicos.
- La reivindicación 2 se refiere a la secuencia 12 como una secuencia de ácido nucleico, sin embargo, esta secuencia corresponde a una secuencia de aminoácidos. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.
- Las reivindicaciones 6 – 10, 16 – 20, 39 – 44, 75 – 79 y 85 - 89 están redactadas en términos de un resultado a alcanzar que no es limitativo y no menciona ninguna característica de la secuencia del ácido nucleico o del CAR aislado. Se recuerda a la solicitante que los resultados a alcanzar hacen parte de la información que debe divulgarse en la descripción pero no deben incluirse en la reivindicaciones.
- La expresión “*se codifica por parte de la secuencia del ácido nucleico...*” de la reivindicación 11 y 80 no es clara. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias pues de modo como está redactado, pareciera que se refiriera a un resultado a alcanzar.

- En la reivindicación 12, la cual se refiere a un receptor de antígeno quimérico aislado, debe indicarse claramente la secuencia de aminoácidos del receptor completo, no únicamente del dominio de señalización CD3 zeta. Igualmente en las reivindicaciones 14 - 15 debe indicarse la estructura completa del anticuerpo.
- Las reivindicaciones referidas a células 21 - 33, deben ser expresadas en términos de líneas celulares, o de lo contrario se trata de materia no patentable de conformidad con la normatividad nacional.
- Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene (reivindicación 38).
- La reivindicación 70 reclama la misma materia de la reivindicación 1 y sin embargo es una reivindicación independiente. Menciona que además, la mencionada secuencia aislada comprende la secuencia SEQ ID N°9. Esta secuencia comprende una porción de la secuencia de ácido nucleico de la invención, y es necesario que se dé a conocer la secuencia completa para tener total claridad de la materia reclamada.
- La reivindicación 72, menciona que la secuencia comprende la secuencia SEQ ID N°8, sin embargo, esta secuencia corresponde únicamente a una porción de la molécula de ácido nucleico de la invención. Se recuerda a la solicitante que el ácido nucleico reclamado debe estar caracterizado estructuralmente de forma completa.
- La reivindicación 81 reclama la misma materia de la reivindicación 12 y sin embargo es una reivindicación independiente. Menciona que además, el mencionado CAR se expresa mediante una secuencia que comprende la secuencia SEQ ID N°9. Se recuerda a la solicitante que una proteína no debe reclamarse por la molécula de ácido nucleico que la codifica y que debe indicarse claramente la secuencia de aminoácidos del receptor completo, no únicamente del dominio de señalización CD3 zeta. Además debe indicarse la estructura del anticuerpo reclamado (reivindicaciones 83 – 84)

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: diciembre 09 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                                            | Fecha de Publicación |
|------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2002077029 | "CD19-specific redirected immune cells"                                           | 03/Octubre/2002      |
| D2   | WO2010025177 | "Method and compositions for enhanced anti-tumor effector functioning of t cells" | 04/Marzo/2010        |

El documento D1<sup>1</sup> divulga células T diseñadas por ingeniería genética que expresan un receptor de células T quimérico que tiene un dominio extracelular que comprende un receptor que es específico para CD19, un dominio de señalización intracelular, y un dominio transmembrana (Resumen).

El documento D2<sup>2</sup> enseña la integración de dominios de señalización coestimuladora dentro de un receptor de antígeno quimérico (CAR), tales como la IL13-zetakine específica IL13Rα2 (IL13ζ), para mejorar las respuestas mediadas por células T contra tumores (Resumen).

## 7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 se entiende como *"Una secuencia de ácido nucleico aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR)"*.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

1 <http://www.google.com.tr/patents/WO2002077029A2>

2 <http://www.google.com/patents/WO2010025177A1>

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                                                                                     | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una secuencia de ácido nucleico aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana, una región de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización CD3 zeta, | Secuencia de nucleótidos (Párr. [00065]) del constructo que codifica para un receptor quimérico de células T (TCR), que comprende un dominio de señalización intracelular CD3 zeta (Párr. [00050]), un dominio transmembrana y un dominio extracelular (Párr. [00017]) | Una secuencia de ácido polinucleico aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana, una región de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización CD3 zeta (reivindicaciones 1, 12) |
| Donde el dominio de señalización CD3 zeta comprende la secuencia de aminoácidos de secuencia SEQ ID N°24.                                                                                                                                                             | Donde el dominio de señalización CD3 zeta está comprendido entre las posiciones 523 a 634 de la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 2 (listado de secuencias).                                                                                                         | Donde el dominio CD3 zeta está comprendido en la secuencia SEQ ID No. 4 (listado de secuencias).                                                                                                                                                                                                  |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención porque divulga un receptor quimérico de células T, que comprende un dominio de señalización intracelular CD3 zeta (Párr. [00050]), un dominio transmembrana y un dominio extracelular (Párr. [00017]). Dicho documento también da a conocer la secuencia de nucleótidos que codifica para dicho constructo (Párr. [00065]) y vectores que lo comprenden (Párr. [00066]). Adicionalmente, la secuencia 2 de dicho documento tiene un porcentaje de identidad del 75% con la secuencia SEQ ID No. 12 de la presente solicitud (ver figura 1).

```
seq2_D1      MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ 60
SEQ12        MALPVTALLPLALLLHAARP-DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ 59
* * * * *
seq2_D1      KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTF 120
SEQ12        KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTF 119
* * * * *
seq2_D1      GGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYG 180
SEQ12        GGGTKLEITG--GGGSGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYG 176
* * * * *
seq2_D1      VSWIRQPPRKLEWLGVWIGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY 240
SEQ12        VSWIRQPPRKLEWLGVWIGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY 236
* * * * *
seq2_D1      YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSVEPKSSDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP 300
SEQ12        YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS----- 263
* * * * *
seq2_D1      KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT 360
SEQ12        TTPAPRPPTPAPTIASQPSLRPEA--CRPAAGG-----AVHTRGLDFAC 307
* * * * *
seq2_D1      VLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC 420
SEQ12        DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI----- 328
* * * * *
seq2_D1      LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV 480
SEQ12        -----TLYCKRGRKKLLYIFKQPF 347
* * * * *
seq2_D1      MHEALHNHYTQKSLSLSPGKMALIVLGGVAGLLFIQLGIFFRVKFSRSADAPAYQQGQN 540
SEQ12        MRPVQTTQEEDGC-----SCRFPEEEEG-GCELRVKFSSRSADAPAYKQGQN 392
* * * * *
seq2_D1      QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG 600
SEQ12        QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG 452
* * * * *
seq2_D1      ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR 634
SEQ12        ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR 486
* * * * *
```

**Figura 1.** Alineamiento (CLUSTAL 2.1) entre la secuencia 2 del documento D1 y la secuencia SEQ ID NO.12 de la presente solicitud. La región en azul corresponde al dominio CD3 zeta (identificado con la secuencia SEQ ID No. 24 en la presente solicitud).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la materia divulgada en el documento D1 consiste en que el receptor quimérico de la presente solicitud comprende una región de señalización coestimuladora.

El efecto que confiere la inclusión de este dominio coestimulador es que se mejora la respuesta del CAR logrando un aumento significativo de la actividad anti tumoral.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los receptores de antígeno quimérico conocidos en el estado de la técnica para conseguir receptores quiméricos con respuesta mejorada”.

Sin embargo, el efecto de la adición de dominios coestimuladores a receptores de antígeno quiméricos ya había sido divulgada en el documento D2, el cual da a conocer un receptor quimérico de células T o receptor quimérico antigénico, que comprende un elemento de reconocimiento, un dominio transmembrana, una región de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización CD3 zeta (reivindicación 1) así como las secuencias de ácidos nucleicos que codifican para dicho receptor (reivindicación 12).

En este sentido, habría resultado previsible para la persona medianamente versada en la materia, la inclusión de una región de señalización coestimuladora como las sugeridas en el documento D2, en el CAR divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto reclamado en la presente solicitud. Por lo cual, la solución propuesta se considera obvia y sin altura inventiva.

Por otra parte, la secuencia de aminoácidos del dominio de unión CD3 zeta (SEQ ID No. 24) ya había sido dada a conocer en los documentos D1 y D2, e incluso, ya había sido anotada con anterioridad en NCBI<sup>3</sup> con el número de acceso GenBank: BAD97045.1. Por lo tanto, se trata de una secuencia conocida en el estado de la técnica. Vale la pena mencionar que la secuencia difiere de la conocida en el estado de la técnica en una posición, pero que al tratarse de un cambio conservativo de aminoácidos no representa un cambio estructural que le confiera un efecto inesperado a la proteína puesto que no representa un cambio en la funcionalidad de la proteína de unión.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 – 20, 34 – 44 y 70 – 89 no 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   | WO2002077029  | 1 – 20, 34 – 44 y 70 – 89  | Nivel inventivo      |
| D2   | WO 2010025177 | 1 – 20, 34 – 44 y 70 – 89  | Nivel inventivo      |

<sup>3</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/BAD97045.1>

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-09-09

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon  
Revisó: Sandra Carolina Crespo