

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 # 10 – 07 Of. 603
Phone: 2113097 Fax: 2554538
Bogotá, D.C., Colombia
www.cuestalawyers.com
RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45
EXP: 13-137536



Señor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Dirección de Nuevas Creaciones
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137536- -00006-0000

Fecha: 2014-11-19 11:01:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Asunto	:	No. de Radicación	13-137536
Trámite	:	Patente de Invención	011
Evento	:	Registro	379
Actuación	:	Respuesta a	519
		Requerimiento	
		Artículo 45.	
Oficio	:		11320
Folios	:		06
Anexos	:		0

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando como apoderado de la sociedad THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, para la creación denominada "USO DE LAS CELULAS T MODIFICADAS POR RECEPTOR DE ANTIGENO QUIMERICO PARA TRATAMIENTO DE CANCER", por medio de este documento doy respuesta en tiempo oportuno al Oficio No. 11320, notificado por fijación en lista de fecha 09 de Septiembre de 2014, de conformidad con lo establecido en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, en los siguientes términos.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)□

El Oficio 11320 menciona que capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión:

- 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 (Reivindicaciones 1 – 2, 4, 5, 71, 73, 74).

Con el fin de superar tal objeción, se han cancelado las reivindicaciones originales 2, 4, 5, 71, 73, 74 y se ha modificado la 1 tomando en cuenta las sugerencias del Examinador.

- 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.

Con el fin de superar la objeción, se ha cancelado la reivindicación 2.

- 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.

Con el fin de superar esta objeción, se han cancelado las reivindicaciones originales 6 – 10, 16 – 20, 39 – 44, 75 – 79 y 85 – 89.

- 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.

Con el fin de superar esta objeción, se han cancelado las reivindicaciones originales 11 y 80.

- 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.

En la reivindicación 12 se ha modificado tal referencia, y ahora se menciona que CAR comprende un dominio de unión a antígeno de secuencia SEQ ID NO: 12, y las reivindicaciones 14 – 15 han sido canceladas.



- 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.

Para superar esta objeción se realizaron algunas modificaciones: i) Las reivindicaciones 29 y 31 fueron eliminadas, ii) las reivindicaciones originales 21 – 28, 30 y 31 han sido modificadas incluyendo la expresión “ex vivo” con el fin de indicar que es una células fuera de un ser vivo.

- 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).

Con el fin de superar esta objeción, se ha cancelado la reivindicación original 38.

- La reivindicación 70 reclama la misma materia de la reivindicación 1 y sin embargo es una reivindicación independiente.

Con el fin de superar esta objeción, se ha cancelado la reivindicación original 70.

- 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.

Con el fin de superar esta objeción, se ha cancelado la reivindicación original 72.

- La reivindicación 81 reclama la misma materia de la reivindicación 12 y sin embargo es una reivindicación independiente. Además debe indicarse la estructura del anticuerpo reclamado (reivindicaciones 83 – 84)

Con el fin de superar esta objeción, se ha cancelado las reivindicaciones originales 70, 83 y 84.

Aunque se han mostrado algunos cambios, presentamos a continuación la explicación de la totalidad de cambios llevados a cabo por el solicitante:

- Las reivindicaciones originales 1, 12 y 34 han sido modificadas de acuerdo a la legislación colombiana, citando ahora una secuencia de nucleótidos completa.
- Las reivindicaciones 21-28, 30, 32-33, y 45-47 han sido modificadas incluyendo la expresión “*una célula ex vivo*”, pues no están en un organismo vivo sino que se mantienen de forma aislada.
- Las reivindicaciones 50 a 69 han sido modificadas incluyendo la expresión “*una célula T ex vivo*”

El soporte para tales modificaciones se encuentra en el folio 104 de la descripción en español (publicación internacional página 52, ln 16 a p. 53, ln. 7).

- Las reivindicaciones 21, 45-47, 50, 53 y 61 son modificadas incluyendo “CAR comprising a *CD19*_antigen binding domain, a *CD8α* transmembrane domain, a *costimulatory signaling region*, and a *CD3 zeta signaling domain*.”, de manera que las reivindicaciones han sido limitadas por la estructura de CAR.

El soporte para estas modificaciones se encuentra en el folio 14 y 15 de la descripción en español (publicación internacional p.5, ln. 30 a p.6, ln. 20).

- Las reivindicaciones 45-47, 50, 53 y 61 son modificadas incluyendo: “para su uso en un método de ...”. Con tales modificaciones, ahora las reivindicaciones son de producto, y no de método, de acuerdo a lo objetado por el Examinador.

De acuerdo a lo acá presentado, se considera que las 37 reivindicaciones modificadas superan las objeciones por claridad elevadas en el Oficio 11320 y se entienden por superadas.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

El señor Examinador concluye que la materia reclamada carece de nivel inventivo (Art18 D486) a la vista de los documentos D1 (WO2002077029- *CD19-specific redirected immune cells*) y D2 (WO2010025177 - *Method and compositions for enhanced anti-tumor effector functioning of t cells*).



Sin embargo, deseamos poner de presente que D1 no sugiere o enseña un receptor quimérico de antígeno (CAR) que comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.

En ninguna parte D1 combina los mismos elementos en el receptor quimérico de célula T como se presenta en el presente capítulo reivindicatorio.

De hecho, D1 no revela el uso de un dominio de transmembrana CD8 α con un dominio de unión con el antígeno CD19.

En cambio, D1 enseña un dominio transmembrana CD4, no hay enseñanza o sugerencia de todos los elementos presentados en el receptor quimérico de antígeno de ésta invención, el cual comprende: un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.

Es necesario comprender que la actividad asociada al antígeno CD19 que puede tener implicaciones en los dominios transmembrana efectuando la activación CD3 zeta y CD8+, así como de la activación y estimulación de otros receptores diferentes mencionados en D1, este documento no sugería la combinación específica de dichos dominios ni su aplicación en una célula modificada bajo el concepto de receptor de antígeno quimérico (CAR) tal como lo define la presente invención.

Y es precisamente este concepto lo que hace inventiva la solicitud, dando como resultado una secuencia que permite su expresión simple y segura para el tratamiento de las enfermedades asociadas al cáncer.

De la lectura de D1, un técnico versado en la materia no habría tenido la motivación o sugerencia de predecir para el momento de la solicitud, el CAR de la invención, ni que éste presentara las ventajas de su uso en un método de generación de una población persistente de células T genéticamente diseñadas en un humano diagnosticado con cáncer.

Es así como del documento D1 se observa un salto cuantitativo y cualitativo, al determinar específicamente la secuencia quimérica y la disposición de los elementos específicos para ser incorporado en un producto terapéutico.

De manera que las reivindicaciones son nuevas e inventivas sobre D1.

Por su parte, D2 presenta de modo general el uso de linfocitos T modificados mediante un receptor quimérico de antígeno (CAR) pero sin enseñar o sugerir los receptores quiméricos de antígeno que comprendan un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.

Es más, D2 no enseña o sugiere un dominio de transmembrana CD8 α sino que enseña un dominio transmembrana CD4 o CD28, siendo un documento general del estado de la técnica que si bien describe la utilización de CAR en terapias, no permite al técnico versado determinar un CAR específico para el tratamiento del cáncer de la forma como lo realiza la presente invención.

Es así como de la lectura de D2 se observa que si bien se conoce el modo de acción y el diseño de los receptores quiméricos de antígeno (CAR), este termino genérico no permite determinar la estructura secuencial o función de las células así modificadas, sino que requiere de la inventiva humana propia que resuelve el problema asociado. Así, cada célula modificada expresará los dominios específicos para los cuales ha sido programada, y teniendo en cuenta que los dominios a expresar no son los mismos en D2, este documento no puede comprender una solución del problema técnico planteado por la presente invención.

Dado que D2 no enseña o sugiere un receptor quimérico de antígeno incluyendo todos los elementos de un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta, las reivindicaciones son nuevas e inventivas sobre D2.

Por último, es necesario argumentar, que si bien los elementos estructurales del receptor quimérico de antígeno pueden ser conocidos, no existía en el estado de la técnica un CAR con la secuencia específica reivindicada en la presente solicitud y que resolviera el problema técnico planteado bajo la estructura de los receptores a expresar para el tratamiento del cáncer. Así, la combinación de los documentos D1 y D2 tampoco permite derivar la invención, ya que un técnico medianamente versado en la materia, no sabría exactamente cuales dominios incluir dentro del receptor quimérico de antígeno e incluirlos en dicho receptor para obtener los resultados ventajosos de la solicitud.

Por consiguiente, la invención cumple además de novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial subsanando de esta forma las objeciones a la patentabilidad.

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 # 10 – 07 Of. 603
Phone: 2113097 Fax : 2554538
Bogotá, D.C., Colombia
www.cuestalawyers.com
RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45
EXP: 13-137536



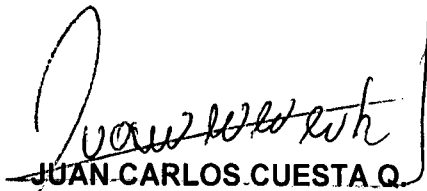
NOTIFICACIONES

Mi mandante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de la División de Signos Distintivos, y en mi oficina situada en la Calle 72 No. 10 – 07 oficina 603 de Bogotá D.C.. El solicitante y su apoderado las recibirán en la dirección indicada por este último en la solicitud inicial.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

De Usted,

Señor Superintendente,



JUAN CARLOS CUESTA Q.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S.J.

Proyectado por: GAG

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax : 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45

EXP: 13-137536



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS ATTORNEYS AT LAW

8

REIVINDICACIONES MODIFICADAS - OFICIO 11320

1. Una secuencia del ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico SEQ ID NO: 8
2. Un receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) que comprende un dominio de unión de antígeno, un dominio que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
3. Una célula ex vivo que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR), donde el CAR comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.
4. La célula ex vivo de la reivindicación 3, donde el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 12.
5. La célula ex vivo de la reivindicación 3, donde el amino ácido comprende la secuencia del amino ácido de SEQ ID No. 24.
6. La célula ex vivo de la reivindicación 3, donde el dominio de unión con el antígeno es un anticuerpo o bien uno de los fragmentos de unión con el antígeno.

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax : 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45

EXP: 13-137536



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS PATRONES DE ABOG

9

7. La célula ex vivo de la reivindicación 6, donde el fragmento de unión con el antígeno es un Fab o un scFv.
8. La célula ex vivo de la reivindicación 3, donde el dominio de unión con el antígeno se une a un antígeno tumoral.
9. La célula ex vivo de la reivindicación 8, donde el antígeno tumoral se asocia con una malignidad hematológica.
10. La célula ex vivo de la reivindicación 8, donde el antígeno tumoral se asocia con un tumor sólido.
11. La célula de la reivindicación 3, donde la región de señalización co-estimuladora comprende el dominio intracelular de una molécula co-estimuladora seleccionada a partir del grupo conformado por CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno - 1 asociado con la función de linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 un ligando que se une específicamente con CD83 y cualquiera de sus combinaciones.
12. La célula ex vivo de la reivindicación 3, donde la misma se selecciona a partir del grupo conformado por una célula T, una célula Eliminadora Natural (NK), un linfocito T citotóxico (CTL) y una célula T regulatoria.

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax : 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45

EXP: 13-137536



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS - ATTORNEYS AT LAW

10

13. La célula ex vivo de la reivindicación 3, donde esta exhibe una inmunidad antitumoral cuando el dominio de unión con el antígeno se une a su correspondiente antígeno.
14. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico SEQ ID No: 1.
15. Una célula ex vivo genéticamente modificada para expresar un CAR, para su uso en un método de estimular una respuesta inmune mediada por células T, donde este ultimo comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3-zeta
16. Una célula ex vivo genéticamente modificada para expresar un CAR, para su uso en un método para proveer una inmunidad antitumoral en un mamífero, donde este ultimo comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio de transmembrana CD8 α , una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.
17. Una célula ex vivo célula genéticamente modificada para expresar un CAR, donde este ultimo comprende un dominio de unión con el antígeno, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax : 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45

EXP: 13-137536



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS - ATTORNEYS AT LAW

11

18. Una célula *ex vivo* T modificada genéticamente para expresar un CAR, donde este ultimo comprende un dominio de unión con antígeno, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3.
19. La célula *ex vivo* T para usarse como en la reivindicación 18, donde el humano es resistente por lo menos a un agente quimioterapéutico.
20. La célula *ex vivo* T para usarse como en la reivindicación 18, donde la leucemia linfocítica crónica es una leucemia refractaria CD19+ y linfoma.
21. Una célula *ex vivo* T genéticamente modificada para expresar un CAR, para su uso en un método de generación de una población persistente de células T genéticamente diseñadas en un humano diagnosticado con cáncer, donde dicho CAR comprende un dominio de unión con el antígeno, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta.
22. La célula *ex vivo* para usarse como en la reivindicación 21, donde la población persistente de células T modificadas genéticamente comprende como mínimo una célula seleccionada a partir del grupo conformado por una célula T que se le administro al humano, una progenie de células T que se administro al humano y una combinación de las mismas.



23. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 21, donde la población persistente de células T modificadas genéticamente comprende una célula T de memoria.
24. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 21, donde el cáncer es una leucemia linfocítica crónica.
25. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 24, donde la leucemia linfocítica crónica es del tipo leucemia refractaria CD19+ y linfoma.
26. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 21, donde la población persistente de células T modificadas genéticamente persiste en el humano durante 3 meses como mínimo después de la administración.
27. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 21, donde la población persistente de células T modificadas genéticamente persiste en el humano durante 4 meses, 5 meses 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, dos años o tres años como mínimo después de la administración.

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax: 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45

EXP: 13-137536



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ESTUARIOS - ATTORNEYS AT LAW

13

28. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 24, donde se trata la leucemia linfocítica crónica.
29. Una célula ex vivo genéticamente modificada expresar un CAR, para usarse en una método de expansión de una población de células T genéticamente diseñadas en un humano diagnosticado con cáncer, donde éste último comprende un dominio de unión con el antígeno, una región de señalización co- estimulatoria y un dominio de señalización CD3.
30. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, donde las células T de progenie comprenden una célula T de memoria.
31. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, donde la célula T es de tipo autóloga T.
32. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, donde el humano es resistente por lo menos a un agente quimioterapéutico.
33. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, donde el cáncer es leucemia linfocítica crónica.

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax : 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45

EXP: 13-137536



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS PATRIOSQUE Y ASOCIADOS

14

34. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 33, donde la leucemia linfocítica crónica es del tipo leucemia refractaria CD19+ y linfoma
35. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, donde la población de células de progenie T en el humano durante tres meses como mínimo después de la administración.
36. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, donde la población de células progenie T persiste en el humano durante un tiempo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, meses o 2 años o 3 después de la administración.
37. La célula ex vivo para usarse como en la reivindicación 29, en donde la célula T ex vivo es capaz de tratar el cáncer.