

P-2018/16161

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0012099**

Solicitud de patente a nombre de **FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER, domiciliada en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8647** notificado electrónicamente el 7 de julio de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

El examinador ha indicado que el título la no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

A fin de superar la objeción y siguiendo las amables recomendaciones del examinador, el título se ha modificado así:

**“UN MÉTODO PARA MODIFICAR SELECTIVAMENTE UNA POBLACIÓN DE
CÉLULAS DE ORIGEN HEMATOPOYÉTICO”**

2. Modificación a las Reivindicaciones y claridad

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinte (20) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1. La reivindicación 1 se ha modificado así:

- Se incluye el paso de *"formar nanoportadores sintéticos dirigidos a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga"*. Dicho proceso comprende dos pasos independientes:
 - (i) *agregar ácido poliglutámico (PGA) acoplado a un ligando dirigido a células seleccionadas que se une selectivamente a la población de células seleccionada de origen hematopoyético a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un polímero portador con carga positiva; e*
 - (ii) *incubar la solución, en donde el nanoportador sintético dirigido a células se forma dentro de los 5 minutos siguientes a la etapa (i) de agregar y comprende"*
 - (A) *ácido nucleico encapsulado dentro de un polímero portador de carga positiva;*
 - (B) *un recubrimiento con carga neutra o negativa que comprende el PGA sobre la superficie externa del polímero portador con carga positiva; y*
 - (C) *el ligando dirigido a células seleccionadas que se extiende desde la superficie externa del recubrimiento con carga neutra o negativa y acoplado al PGA dentro del recubrimiento de carga neutra o negativa; y*
- El paso (b) que recita *"administrar los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formados en la etapa (a) a una mezcla heterogénea de células ex vivo que comprende la población de células seleccionada de origen hematopoyético, modificando así selectivamente la población de células seleccionada de origen hematopoyético"*, ha sido incluido.

El soporte para estas modificaciones se puede encontrar en las reivindicaciones originales 1, 14, 23, 25, 26, 34 y en la especificación en los párrafos [0027], [0028], [0034], [0240] y [0242].

Al respecto, es importante destacar que el examinador indicó que las modificaciones voluntarias presentadas el 16 de noviembre de 2018 fueron rechazadas como el paso de "(ii) incubar la solución en la que se forman los nanoportadores sintéticos dirigidos a células dentro de los 5 minutos siguientes

al paso (i) de agregar” no se consideró inicialmente; por tanto, amplía el alcance de la invención.

A este respecto, se solicita tener en cuenta que este paso tiene el soporte correspondiente en la descripción, y se puede agregar, como se describe en el párrafo [0240] de la especificación, de la siguiente manera:

[0240] Conjugación de PGA-anticuerpo. Se disolvió ácido poli-glutámico 15 kD (de Alamanda Polymers) en agua para formar 20 mg/ml y se sonicó durante 10 min. Se agregó un volumen igual de 4 mg/ml de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (Thermo Fisher) en agua y se mezcló la solución durante 5 min a temperatura ambiente. Después se combinó el PGA activado resultante con anticuerpos en una proporción molar 4:1 en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y se mezcló durante 6 h a temperatura ambiente. Para eliminar el PGA no unido, se intercambié la solución 3 veces contra PBS a través de una membrana de 50,000 NMWCO (Millipore). Se determinaron las concentraciones de anticuerpo utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Los anticuerpos utilizados para los experimentos de linfocitos T fueron anti-CD3 (clon OKT3), anti-CD4 (clon OKT4), anti-CD8 (clon OKT8) y anti-CD28 (clon 9.3, todos de BioXCell). Se utilizó el clon C1.18.4 como un anticuerpo de control. Para la transducción de HSC, se utilizaron IgG anti-ratón de cabra policlonales y anticuerpos CD105 anti-ratón de cabra policlonales (Fisher).

Así, según el artículo 34 de la Decisión 486 “El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”. Como puede verse, la modificación no implica ampliar el alcance de la protección, ya que esta información es parte de la invención que ha sido totalmente divulgada y respaldada en la descripción.

- 2.2.** Se han incluido nuevas reivindicaciones 2-4, 6 y 10-20. El soporte para estas nuevas reivindicaciones o reivindicaciones reenumeradas se encuentra en la descripción de la presente solicitud, así:

Nueva reivindicación o reivindicación renumerada	Soporte en la descripción
2	Reivindicaciones originales 24, 33
3	¶¶ [0240], [0277]
4	¶¶ [0246], [0248], [0250]
5	Reivindicaciones originales 7, 8; ¶ [0156]; FIG. 11
6	Reivindicación original 22
7	Reivindicación original 7
8	Reivindicación original 12
9	Reivindicación original 16
10	Reivindicación original 30; ¶ [0051]
11	Reivindicación original 6; ¶ [0164]
12	Reivindicaciones originales 1, 14, 23, 25, 26, 34 ¶¶ [0027], [0028], [0034], [0240], [0242]
13	Reivindicaciones originales 24, 33
14	¶ [0240], [0277]
15	Reivindicaciones originales 7, 8; ¶ [0156]; FIG. 11
16	Reivindicación original 22
17	Reivindicación original 7
18	Reivindicación original 12
19	Reivindicación original 17; ¶ [0052]
20	Reivindicación original 31; ¶ [0056]

- 2.3.** Las antiguas reivindicaciones 2 a 6, 8 a 11, 13-15 y 17-102 no se incluyen en esta oportunidad.
- 2.4.** El examinador afirma que las reivindicaciones 1, 2, 13 y 16 a 20 no son claras porque incluyen la frase "ligando dirigido a células". A este respecto, es importante destacar que la frase " ligando dirigido a " está muy clara en la descripción. Por ejemplo, en los párrafos [0034] a [0058] se describen múltiples realizaciones de ligando dirigido a células.
- 2.5.** El examinador afirma que la reivindicación 12 no es clara, ya que depende de la reivindicación 10, pero esta reivindicación 10 no se refiere a una proteína que altera el fenotipo. A fin de superar la objeción, se ha corregido la dependencia de la reivindicación 12 original (ahora nueva reivindicación 8).
- 2.6.** En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias ha sido adecuadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio

De conformidad con la Resolución 59669 del 25 de septiembre de 2020, cuando en respuesta al requerimiento de examen de patentabilidad el solicitante modifique el capítulo de reivindicación o el capítulo descriptivo, se deberá abonar la tasa correspondiente a dicha modificación. Se anexa el comprobante de pago respectivo.

4. Pago de tasas por reivindicaciones adicionales

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado. Este pliego es en esencia es el mismo objeto, pero restringido y definido con mayor claridad.

5. Descripción

El examinador afirma que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa, para que el experto en la pueda ejecutarla.

Como se indica en los numerales 2.1 y 2.2, la materia reivindicada está debidamente sustentada en la descripción, y así, el experto en la materia con los conocimientos correspondientes en el campo de la invención y la especificación de la solicitud es capaz de reproducir y ejecutar la misma.

6. Novedad

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las reivindicaciones 1 a 5 y 11 a 2 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en la publicación WO2014153114 (D1).

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en el documento D1 de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en cada uno de los documentos que se mencionan como anterioridades; y
- Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con

sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea discrepar respetuosamente que, considerando las modificaciones presentadas en el nuevo pliego reivindicatorio, se superan las objeciones formuladas, ya que **estas características no están divulgadas ni sugeridas en el documento D1 citado por el examinador**. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas son novedosas e inventivas a la luz del estado de la técnica.

El documento D1 no sugiere este método eficaz para modificar selectivamente una población celular seleccionada de origen hematopoyético mediante la formación de nanoportadores sintéticos dirigidos a células utilizando estos pasos y administrando los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formados a una mezcla heterogénea de células ex vivo que comprenden la población celular seleccionada de origen hematopoyético.

Por tanto, el método reivindicado es novedoso sobre D1.

7. Nivel inventivo

El examinador ha objetado que las reivindicaciones 6-10 por no ser inventivas en vista de D1: WO2014153114 y D2: US20120192298

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace

necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

A este respecto, se desea llamar la atención que la Descripción de la presente solicitud describe aspectos de la presente invención como por ejemplo en el párrafo [0237]:

El beneficio más significativo del sistema es su simplicidad para lograr modificaciones genéticas de las células terapéuticas a escala clínica: todo lo que se necesita es mezclar el reactivo de nanopartículas adecuado con los linfocitos. El enfoque contrasta claramente con los que se utilizan actualmente para suministrar material genético de forma transitoria, que son menos eficaces e implican muchos procedimientos especializados, costosos y patentados que limitan su disponibilidad.

La especificación enseña que los nanoportadores sintéticos dirigidos a células pueden ensamblarse utilizando un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que consta de dos pasos. En un paso, los ácidos nucleicos se complejan con un polímero PBAE cargado positivamente, que condensa el ARNm en complejos de tamaño nanométrico (FIG. 3A, 3B). Este paso es seguido por la adición de PGA funcionalizado con anticuerpo preformado (es decir, ácido poliglutámico (PGA) preconjugado a un ligando de focalización celular), que protege la carga positiva de las partículas de ARNm de PBAE y confiere focalización de linfocitos. Véase, por ejemplo, el párrafo [0266]. Después de la incubación de los componentes, se forman nanoportadores sintéticos dirigidos a células en 5 minutos. Este proceso eficiente se refleja en las reivindicaciones, así:

(a) formar nanoportadores sintéticos dirigidos a células mediante un proceso de autoensamblaje impulsado por carga que comprende:

(i) agregar ácido poliglutámico (PGA) acoplado a un ligando dirigido a células seleccionadas que se une selectivamente a la población de células seleccionada de origen hematopoyético a una solución que comprende ácido nucleico encapsulado dentro de un polímero portador con carga positiva; e

(ii) incubar la solución, en donde el nanoportador sintético dirigido a células se forma dentro de los 5 minutos siguientes a la etapa (i) de agregar y comprende

Ni D1 ni D2 enseñan o sugieren este método eficaz para modificar selectivamente una población de células seleccionadas de origen hematopoyético mediante la formación de nanoportadores sintéticos dirigidos a células utilizando estos pasos y administrando los nanoportadores sintéticos dirigidos a células formados a una mezcla heterogénea de células ex vivo ex vivo que comprenden la población celular seleccionada de origen hematopoyético.

La reivindicación 8 indica que el ARNm sintético codifica una proteína que altera el fenotipo seleccionada entre FOXO1, LKB1, TCF7, EOMES, ID2, TERT, CCR2b, CCR4 y combinaciones de los mismos. La expresión de tales proteínas que alteran el fenotipo proporciona otro avance que respalda el desarrollo de técnicas eficientes de fabricación de células porque los métodos reivindicados producen lo que se conoce como efectos de "golpe y fuga". Los efectos de golpe y fuga se describen en la Especificación, por ejemplo, en el párrafo [0022]:

La presente descripción proporciona composiciones y métodos que modifican rápida y selectivamente las células para lograr objetivos terapéuticos al proporcionar la expresión transitoria de ácidos nucleicos. La expresión transitoria produce cambios terapéuticos permanentes en las células modificadas, lo que se denomina en la presente efectos de "ataque y retirada". Debido a que solo se requiere una expresión transitoria para lograr un efecto terapéutico duradero, las inquietudes con respecto a la disminución de la expresión proteica terapéutica con el tiempo se superan.

[énfasis añadido]

Las proteínas que alteran el fenotipo reveladas pueden crear cambios permanentes después de la expresión transitoria porque se eligen en función de un papel regulador en, por ejemplo, la diferenciación celular, la viabilidad o el tráfico. Véase, por ejemplo, el párrafo [0112]. Por tanto, la solicitud actual describe numerosos avances que mejoran la eficacia de la fabricación de células con fines terapéuticos.

Es decir, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

8. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificación de las reivindicaciones.

Señora Directora,

CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012099

Recibo: 20-79119

Fecha: 30/09/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 450286

CUS: 757822075

Patente PCT

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA PROGRAMAR CÉLULAS TERAPÉUTICAS UTILIZANDO
NANOPORTADORES DE ÁCIDOS NUCLEICOS DIRIGIDOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012099

Recibo: 20-79119

Fecha: 30/09/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 450286

CUS: 757822075

Patente PCT

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA PROGRAMAR CÉLULAS TERAPÉUTICAS UTILIZANDO
NANOPORTADORES DE ÁCIDOS NUCLEICOS DIRIGIDOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000