

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Cel: +57 320 3340887

Tel: +57 60 1 309 9955

Tel: +57 60 1 805 1166

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2020/0016586

Solicitante: UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA

Título Anterior: “DIVERSOS DOMINIOS DE ENLACE DE ANTÍGENOS,
NUEVAS PLATAFORMAS Y OTRAS MEJORAS PARA TERAPIA CELULAR”

Nuevo Título: “RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS QUE COMPRENDEN DOS
CADENAS CD3Z Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 3095

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de plazo.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora acerca de que las reivindicaciones 12 y 13 no son patentables toda vez que, reclaman células madre embrionarias, la solicitante desea eliminar la reivindicación 13 e insistir en la reivindicación 12, ya que esta última no reclama células madre embrionarias.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

2.1. Reivindicación 1 – Claridad

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético, pero no lo define mediante sus características técnicas esenciales completa, ya que no menciona la SEQ ID NO del polinucleótido o de las secuencias que codifican las cadenas CD3z, los dominios VH y VL y el enlazadores; la solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado con los siguientes cambios:

- Se incluyen características técnicas de las reivindicaciones 2, 4, 9 y 10 dentro de la reivindicación 1; y
- Se elimina la referencia al porcentaje de identidad de 95% respecto a la secuencia del polinucleótido de referencia.

Además, la solicitante argumenta que zSIR es una tecnología de plataforma que puede usarse para apuntar a muchos antígenos diferentes; por lo tanto, restringir las reivindicaciones a las secuencias de los dominios vL y vH dirigidos a CD19 y BCMA que se presentaron como ejemplos sería indebidamente restrictivo ya que alguien puede simplemente usar un dominio vL/vH diferente para apuntar al mismo antígeno o a un antígeno diferente. Además, la solicitud describe varios vL y vH adicionales y el correspondiente CD3z SIR. Por ejemplo, las Tablas 3 y 4 de la solicitud proporcionan la SEQ ID NO de 136 fragmentos vL y vH y la descripción establece que estos se pueden usar en la construcción de zSIR. Se proporcionan secuencias vL y vH adicionales en PCT/US2017/024843 y PCT/US2017/64379 que se incorporan como referencia en la presente solicitud. Además, la Tabla 6 describe varios CAR y CAR de próxima generación (incluidos CD3z SIR o zSIR) dirigidos a BCMA y basados en los dominios vL y vH de BCMA-Am06. Entre estos, las clases CAR 30, 37 y 49 son zSIR (o CD3z-SIR). La Tabla 7 describe varias construcciones CAR y CAR de próxima generación que comprenden diferentes pares vL/vH y se dirigen a diferentes antígenos y enseña que: *“El orden de las diferentes construcciones de CAR en la Tabla 7 es como se muestra en la Tabla 6 para los CAR basados en BCMA-Am06-HL.”* (ver descripción página 65 líneas 23 a 25). Por tanto, las construcciones CAR en las posiciones 30, 37 y 49 de cada serie son un zSIR. Por ejemplo, la serie 4 (SEQ ID NO (DNA): 867-915 y SEQ ID NO (PRT): 4830-4871) describe CAR, incluidos los CAR de próxima generación, dirigidos a CD19 con fragmentos vL y vH derivados de hu-CAT18- Anticuerpo 1-HL. Las CAR SEQ ID NO (ADN): 896, 903 y 915 y SEQ ID NO (PRT): 4852, 4859, 4871 representan zSIR. Como la Tabla 7 contiene un total de 136 series CAR, y cada serie comprende 3 zSIR, **la solicitud describe más de 400 construcciones zSIR con sus secuencias.**

Por lo tanto, la solicitante afirma que, según la evidencia previamente aportada, debería ser suficiente para permitir una reivindicación amplia para zSIR que comprenda cualquier dominio vL y vH. De esta manera, la solicitante desea insistir en la reivindicación independiente 1, según se modificó en esta respuesta.

Sin embargo, la solicitante en esta respuesta incluye nuevas reivindicaciones 9 a 18 que hacen referencia a un polinucleótido recombinante que tiene las secuencias SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553, según la sugerencia de la Examinadora.

2.2. Reivindicación 1 – Expresión ambigua

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque la expresión: *“el enlazador se deriva de anticuerpos”* es ambigua y no permite establecer con certeza la estructura a la que se refiere; la solicitante elimina la expresión *“se deriva de anticuerpos”* de la reivindicación 1 e incluye las secuencias específicas del enlazador que se encontraban en la reivindicación 2.

2.3. Reivindicación 1 – Falta de sustento

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque la referencia: *“un fragmento vH complementario del anticuerpo”*, no se menciona en la descripción y tampoco define de manera inequívoca la estructura en cuestión; la solicitante elimina la expresión *“complementario”* de la reivindicación 1.

2.4. Reivindicación 2 – Claridad

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 2 no es clara porque indica que: *“el enlazador codifica un polipéptido que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037”*, pero dichas secuencias comprenden enlazadores que no se derivan de anticuerpos, tales como los enlazadores EAAAK, E-coil, K-coil, PG4SP, MYC, HIS, entre otros, por lo que no es coherente con la reivindicación 1, de la que depende; la solicitante modifica la reivindicación 2 (nueva reivindicación 1) para hacer referencia a que **el enlazador** es el que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037.

2.5. Reivindicación 2 – Claridad

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 2 no es clara, ya que menciona que: *“el enlazador codifica un polipéptido (...)”*, lo que carece de sentido biológico porque un enlazador es una secuencia de aminoácidos y no puede codificar un polipéptido; la solicitante elimina la expresión *“el enlazador codifica un polipéptido”* de la reivindicación 2 (nueva reivindicación 1).

2.6. Reivindicación 2 y 4 – Falta de sustento

La Examinadora menciona que las reivindicaciones 2 y 4 no son claras y carecen de sustento porque el preámbulo reclama un polinucleótido, pero este pretende definirse por la secuencia de aminoácidos que codifica. Asimismo, se refieren a secuencias con 95% de identidad respecto a las mencionadas, pero no

se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de las secuencias señaladas que correspondan con los porcentajes de identidad reclamados.

En respuesta a las observaciones de la Examinadora, la solicitante incluye las características esenciales de las reivindicaciones 2 y 4 dentro de la reivindicación 1 y elimina la expresión: “o secuencias con 95% de identidad con las mismas”.

2.7. Reivindicación 7 – Resultado a alcanzar

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 7 no es clara ni está sustentada en la descripción porque menciona que el polinucleótido: “*es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales*”, lo cual no es una característica del polinucleótido y corresponde a un resultado a alcanzar; la solicitante elimina la expresión “*aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales, donde el módulo accesorio*” de la reivindicación 7.

2.8. Reivindicaciones 9 y 10 – Falta de sustento

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que las reivindicaciones 9 y 10 carecen de sustento porque numeran una larga lista de antígenos que son reconocidos por los fragmentos VH y VL, así como secuencias que caracterizan dichos fragmentos; la solicitante elimina las reivindicaciones 9 y 10 e incluye sus características técnicas esenciales dentro de la reivindicación 1.

2.9. Reivindicación 10 – Claridad

En respuesta a las observaciones de la Examinadora respecto a que la reivindicación 10 no es clara ni tiene sustento porque se refiere a secuencias de regiones VH y VL, pero no define las parejas específicas VH/VL que permiten la unión al antígeno y tal como se encuentra redactada, se generarían múltiples combinaciones que comprenderían incluso fragmentos no funcionales; la solicitante incluye la reivindicación 10 dentro de la reivindicación 1.

Además, la solicitante argumenta que, en esta reivindicación si hace referencia a parejas específicas VH/VL que permiten la unión al antígeno, teniendo en cuenta que las SEQ ID NOs: 4192 a 4264 correspondientes al fragmento vH tienen como pareja las SEQ ID NOs: 4118 a 4190 correspondientes al fragmento vL, de igual manera las SEQ ID NOs: 9662 a 9691 correspondientes al fragmento vH tienen como pareja las SEQ ID NOs: 9631 a 9660 correspondientes al fragmento vL, y así mismo con los siguientes 2 grupos de secuencias mencionados en la reivindicación 10 (ahora incluida en la reivindicación 1) tal y como se evidencia en la Tabla 3 de la descripción.

2.10. Descripción

2.10.1. La Examinadora considera que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla porque se reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético que comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL de un anticuerpo se une a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento VH complementario del anticuerpo se une a la otra cadena CD3z, directamente o a través de un enlazador que se deriva de anticuerpos. Sin embargo, la solicitud no presenta un desarrollo concreto y explícito de cualquier receptor que comprenda cualquier fragmento VH y cualquier fragmento VL que reconozcan cualquier antígeno, unidos a las cadenas CD3z mediante cualquier enlazador “*derivado de anticuerpos*”. La descripción solamente da cuenta de polinucleótidos que codifican receptores que tienen secuencias particulares (SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553), que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL, que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA.

2.10.2. En respuesta a esta observación, la solicitante considera que el capítulo reivindicatorio modificado que ahora se solicita, se encuentra adecuadamente limitado y soportado en la descripción.

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

3.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11, se encuentra afectado por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO2017/070608	“Antibody/T-cell receptor chimeric constructs and uses thereof”	27 de abril de 2017
D4	Nolan, K. F., et al., Clin Cancer Res.	“Bypassing Immunization: Optimized Design of “Designer T Cells” against Carcinoembryonic Antigen (CEA)- expressing Tumors, and Lack of Suppression by Soluble CEA”	01 de diciembre de 1999

3.2. NIVEL INVENTIVO

3.2.1. La Examinadora considera que:

“D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: una primera cadena que contiene un primer dominio de unión a antígeno que incluye los

dominios de anticuerpo VH y CH1 y un primer dominio receptor de células T (TCRD), que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VL y CL y un segundo dominio receptor de células T (TCRD), que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B). D2 menciona que el primer y segundo TCRD comprenden un dominio intracelular que contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y que el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico divulgado en D2, consiste en que el receptor reclamado comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL se une a una cadena CD3z y un fragmento VH se une a la otra cadena CD3z.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un fragmento VL unido a una cadena CD3z y un fragmento VH unido a la otra cadena CD3z proporcione un receptor de antígeno quimérico (CAR) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un CAR que presenta eficacia antitumoral in vivo, un perfil de seguridad mejorado y reducción en la inducción de citocinas, ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42).

Además, la solicitud no presenta pruebas relacionadas con el formato reivindicado. De hecho, se describen solamente polinucleótidos que codifican los receptores que tienen las secuencias SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553, que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL y que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA. No obstante, ninguno de los ensayos divulgados en los ejemplos corresponde a dichos receptores, por lo que no se puede asociar un efecto técnico a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico conocido en D2 con el fin de proporcionar otro receptor de antígeno quimérico alternativo?

Sin embargo, el incluir dos cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno en un receptor de antígeno quimérico, ya está divulgado en D4 que se refiere a un receptor quimérico de inmunoglobulina-células T (IgTCR) que comprende dos cadenas CD3z y un fragmento Fab unido a cada cadena CD3z, mediante una región bisagra natural de la cadena H de IgG γ 1 humana (ver Fab- ζ) (Pág. 3930, Col. Izq., Párr. 3, Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1). El documento menciona que la cadena CD3z (ζ) es más potente para la señalización que la cadena homóloga FcR y y que, estudios publicados en los que se utilizaron cadenas aisladas del TCR fusionadas a dominios extracelulares irrelevantes, mostraron que ϵ era más débil que ζ con respecto tanto a la producción de IL-2 como a la proliferación de células T (Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 3 y 4). Asimismo,

establece la utilidad de los constructos Fab-TCR como una alternativa al uso de sFv cuando dichos fragmentos son inestables o pierden la afinidad por el antígeno (Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno del D4 en el receptor de antígeno quimérico de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el receptor comprende una señal coestimuladora derivada de CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, el antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C o B7-H3 (Pág. 31, Párr. [0140]). También divulga una célula efectora que expresa el polinucleótido y puede ser una célula T o NK (Pág. 232, Reivs. 34 y 35, Pág. 233, Reiv. 43), un vector que comprende el polinucleótido, donde el vector es un lentivirus (Pág. 74, Párrs. [0193] – [0197]) y una composición que comprende el polinucleótido, el abTCR o la célula efectora y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 234, Reiv. 56).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polinucleótido que codifica un receptor de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.”

3.3. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

3.3.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. Se considerará que una 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.”

3.3.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

“2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- Superación de un prejuicio técnico (...).*

- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- *Efecto técnico sorprendente.*
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...)."¹*

3.3.3. Precisamente, las enseñanzas contenidas en D2 y D4 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D2 y D4, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la presente invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el polinucleótido recombinante de la presente solicitud, considerando que, después de las modificaciones presentadas como respuesta al presente Oficio, a partir de ninguno de los documentos del estado de la técnica se puede llegar a la invención definida en la presente solicitud.

3.3.4. Con respecto al documento D4, la solicitante señala que la estructura de las construcciones es diferente a la de zSIR de la presente invención, ya que el documento D4 no describe una construcción en la que vL está unido a una cadena CD3z y vH está unido a otra cadena CD3z. Por el contrario, los dominios de unión al antígeno en D4 están compuestos de scFv o Fab. Además, D4 describe construcciones en las que los dominios de unión a antígeno (scFv o Fab) están unidos a dominios bisagra y IgG y1 o CD8 (ver página 3929, segundo párrafo, que faltan en el zSIR de la presente invención. El zSIR comprende el sistema extracelular dominio de CD3z, que falta en las construcciones descritas en D4.

3.3.5. Con respecto a las diferencias entre D2 y zSIR son que zSIR es estructural y funcionalmente distinto del Ab-TCR del documento D2 de la siguiente manera:

- a) Las dos cadenas de TCR truncadas de D2 tienen una composición diferente (p. ej., TCRa y TCRb o TCRg y TCRd). Por tanto, Ab-TCR de D2 es un heterodímero de dos cadenas de TCR truncadas. Por el contrario, las dos cadenas de un zSIR se componen de cadenas CD3z. Por tanto, zSIR es un homodímero de cadenas CD3z.
- b) zSIR comprende un dominio CD3z, mientras que Ab-TCR de D2 se asocia y recluta una proteína de señalización CD3z. Con respecto a la declaración de la Examinadora "*D2 menciona además que el receptor puede comprender un módulo de señalización asociado a CD3 zeta TCR*", esta declaración pretende transmitir que el Ab-TCR puede comprender un módulo de señalización que recluta otros componentes del complejo CD3 zeta TCR, tales como cadenas CD3z, CD3e, CD3g, CD3d. Por el contrario, zSIR no comprende un módulo de señalización asociado a CD3zeta TCR y no recluta otros componentes del complejo CD3 zeta/TCR como las cadenas CD3z, CD3e, CD3g, CD3d. Como zSIR no comprende el módulo de señalización asociado a CD3zeta TCR, zSIR puede expresarse y es funcional en células distintas de las células T, como células NK y macrófagos que carecen de expresión de cadenas CD3e, CD3g y CD3d. Por el

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 134.

contrario, Ab-TCR de D2 puede expresarse sólo en aquellas células (es decir, células T) que expresan cadenas CD3e, CD3g, CD3d.

c) En cuanto a la objeción la Examinadora: *"Primero, se aclara que dicha materia no había sido descrita en la solicitud bajo estudio, por lo que tales resultados no pueden considerarse como evidencia de un efecto técnico asociado con la materia reclamada en esta solicitud"*, la solicitante argumenta que la solicitud proporciona orientación en varias ubicaciones en las que zSIR puede expresarse en células NK (p. ej., [00401-00406] de la solicitud PCT). En segundo lugar, la solicitante no puede presentar pruebas experimentales de todos los aspectos de la invención, ya que las pruebas experimentales son ejemplares. Finalmente, un experto en la técnica habría sabido que zSIR se puede expresar funcionalmente en células NK ya que no comprenden cadenas constantes de TCR y, por lo tanto, no necesitan las cadenas CD3e, CD3g y CD3d para su ensamblaje y expresión.

d) El zSIR de la presente invención puede comprender dominios coestimuladores (por ejemplo, 41BB o CD28) que están ausentes en el Ab-TCR de D2.

3.4. Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 a 18 actuales tienen nivel inventivo frente a los documentos D2 y D4.

4. Se presenta junto con este escrito un capítulo reivindicatorio modificado en donde se incluyen los cambios expuestos en el presente documento. Para facilidad de análisis, se incluye además una versión de las reivindicaciones con los cambios resaltados. Se presenta el pago de tasa por modificación de las reivindicaciones. No se presenta pago por reivindicaciones adicionales por cuanto en el expediente reposa un pago de 33 reivindicaciones adicionales.

5. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS
C.C. 52.223.325 de Bogotá
T.P. 148648
tobos@tobos.com.co