

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Señor(a)
THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, NOVARTIS AG
patents@olartemoure.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/024671				
Fecha de Presentación Internacional	7 de abril de 2015				

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	NC2016/0002762	6 de octubre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0002762	6 de octubre de 2016
	NC2016/0002762	09 de marzo de 2017
	NC2016/0002762	03 de agosto de 2018
Dibujos:	NC2016/0002762	6 de octubre de 2016
Secuencias:	NC2016/0002762	6 de octubre de 2016

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/087,888 Fecha: 5 de diciembre de 2014
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/076,238 Fecha: 6 de noviembre de 2014
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/097,278 Fecha: 29 de diciembre de 2014
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/007,309 Fecha: 3 de junio de 2014
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/036,493 Fecha: 12 de agosto de 2014
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/976,396 Fecha: 7 de abril de 2014

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones del radicado N° NC2016/0002762 del 03 de agosto de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

62 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2016/0002762 del 03 de agosto de 2018).

Título de la solicitud: “MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNA CELULA QUE EXPRESA UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE SE UNE A CD19” (Rad. N° NC2016/0002762 del 03 de agosto de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener células T modificadas genéticamente para reconocer y destruir células diana Leucémicas, que tengan la capacidad de proliferar y persistir en el tiempo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19), que comprende: poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con un inhibidor de BTK; e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes bajo condiciones tales que la molécula de CAR19 se expresa.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 5/0783, A61K 35/17, A61K 31/00, A61P 35/02.

5. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal(es) (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 11, 12, 16 y 17 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, ya que se encabeza como: *“un método de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes”* el cual comprende un paso *in vivo* que se refiere a contactar la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con un inhibidor de BTK, que de acuerdo con lo divulgado en la descripción (Pág. 317-321) y en las reivindicaciones requiere que: *“la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes sea obtenida de un sujeto al que se le ha administrado el inhibidor BTK”* previo a la obtención de sus células T y la transducción de las mismas con el ácido nucleico que codifica el CAR CD19; ya que dicho método requiere el tratamiento previo de un sujeto humano, se refiere entonces a un objeto no susceptible de patentabilidad.

Las reivindicaciones 28 a 59 no son patentables de acuerdo con el art. 20 D 486, ya que a pesar de que se encabezan como una *“composición”* dicho objeto pretende definirse mediante las expresiones: *“tiene una dosis de aproximadamente (...)”*, *“se*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

formula para administración de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más ciclos, en el que la duración del ciclo es de 21 o 28 días”, “se formulan para la entrega inmediata”, “se formulan para la entrega secuencial” o “están presentes en forma de dosis única o como dos formas de dosis”, las cuales se refieren a características de dosificación y formulación propias de un método de tratamiento terapéutico en el cual se emplea una composición, por lo que en realidad se refieren a un objeto no patentable.

Es importante mencionar con relación a las reivindicaciones 29 a 52 que se refieren a tres objetos en una misma reivindicación, esto en razón a que se encabezan como: *“El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones (...), la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones (...), o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones (...),”* este encabezado impide determinar la categoría de la reivindicación y por ende establecer si las características incluidas corresponden a al objeto reclamado, ya que las reivindicaciones deben tener como objeto un producto o un proceso, por lo que no debe reclamarse más de un objeto por reivindicación.

6. De la solicitud de patente

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

1. La reivindicación 1 no es concisa ya que se refiere a un método de fabricación de una célula que expresa CAR CAD 19 que se define de manera general ya que sus pasos no incluyen las condiciones necesarias para reproducir el mismo por cualquier persona del campo técnico, porque se omiten las condiciones para generar dichas moléculas CAR, como lo son la inclusión de las líneas celulares específicas, la estructura de los inhibidores empleados, su concentración y en especial no se refieren los ácidos nucleicos que codifican las moléculas CAR, objeto del método, por sus secuencias completas de nucleótidos (SEQ ID NO), ni tampoco se refieren las condiciones para la expresión de dicha molécula CAR. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe referir todas las características técnicas esenciales, por lo que deben incluirse las condiciones específicas mencionadas de manera que sea posible para una persona del campo técnico reproducir la invención.
2. El método de las reivindicaciones 1 a 10 no se encuentra sustentado en el capítulo descriptivo ya que se refiere a un método general de fabricación de una célula CAR CD19, sin embargo en los ejemplos divulgados solo se evidencia soporte para un método para la producción de células con receptores

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 que comprenden las secuencias de nucleótidos señaladas en la Tabla 3, en donde dicho método no comprende ningún paso de tratamiento de las células CAR con inhibidores (Pág. 251-269), en tanto que el paso de tratamiento *in vitro* con inhibidores se encuentra asociado únicamente a un ensayo para la determinación de la tolerancia de las células TCAR-CD19 al inhibidor de BTK Ibrutinib con el fin de evaluar posteriormente su uso en tratamientos combinatorios (Inhibidor + Células CAR-CD19) sobre pacientes (Pág. 317-321). Se sugiere al solicitante incluir los pasos esenciales que soporten el método de producción de células CAR-CD19 eliminando de dicho método los pasos que no hagan parte del mismo de acuerdo con lo explorado en la solicitud, de manera que se encuentren debidamente soportados y eliminar los pasos y/o reivindicaciones dependientes que no estén soportados dentro del método reivindicado.

3. Las reivindicaciones 4 y 5 no se encuentran sustentadas en la divulgación del capítulo descriptivo ya que los ensayos *in vitro* de la descripción que comprenden un paso de poner en contacto las células CAR-CD19 con un inhibidor Ibrutinib, mencionan que dicho compuesto es añadido en cada pasaje celular, es decir, es constante en el cultivo desde su adición (Pág. 318, Párr. [00924]) o que es incubado únicamente durante 30 minutos (Pág. 326, Párr. [00946]). Se sugiere al solicitante eliminar la reivindicaciones que pretendan caracterizar pasos que no estén incluidos en el método reivindicado.
4. La reivindicación 6 no se encuentra sustentada en la descripción ya que, el único ensayo *in vitro* que se encuentra en la descripción comprende un paso de poner en contacto las células CAR-CD19 con un inhibidor de BTK solo incluye el inhibidor Ibrutinib (Pág. 318, Párr. [00924]). Se sugiere al solicitante eliminar la reivindicaciones que se pretendan caracterizar pasos que no estén incluidos en el método reivindicado.
5. La reivindicación 8 no es concisa ya que se refiere un método para producir células CAR en el que la población de células comprende células cancerosas, sin embargo únicamente se realizan ensayos de expresión en células de la línea HEK293F (Pág. 244, Párr. [00753]). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las líneas celulares exploradas en la solicitud de manera que se encuentren debidamente soportados.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

6. Las reivindicaciones 9 y 13 no son concisas ya que incluyen la expresiones: “*el inhibidor de BTK inhibe un BTK en las células cancerosas*” o “*que comprende además la depleción de células T reguladoras (...)*” que se consideran resultados a alcanzar que no definen al método reivindicado, puesto que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere incluir en las reivindicaciones los pasos esenciales del método reivindicado.
7. Las reivindicaciones 18 a 25 no son concisas ya que se encabezan como: “*una mezcla de reacción (...)*” que es una expresión imprecisa ya que impide establecer si se trata de un producto o un proceso, en caso de que el solicitante haga referencia a una reivindicación de producto se sugiere modificar el encabezado por: “*composición*”, de manera similar a cómo se encuentra en la reivindicación 26.
8. Las reivindicaciones 18 a 25 no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que parecen referirse a un producto de tipo composición que no se encuentra definido por sus características técnicas esenciales, ya que no incluye sus componentes referidos estructuralmente, ni las proporciones de estos; así mismo en los ejemplos divulgados, solo se evalúan *in vitro* células T que expresan (CART19) con las secuencias incluidas en la Tabla 3 y un inhibidor de BTK ibrutinib (Pág. 318, Párr. [00924]). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los productos explorados en la solicitud, incluyendo los inhibidores empleados señalados por sus nombres químicos específicos, las secuencias de las moléculas CAR o de sus ácidos nucleicos codificantes y tipificando la líneas celulares empleadas.
9. Las reivindicaciones 60 a 62 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un método para expresar un receptor de antígeno quimérico CAR CD19 que comprende un paso de poner en contacto con un inhibidor mTOR, no obstante, el único ensayo *in vitro* que se encuentra en la descripción comprende un paso de poner en contacto las células CAR-CD19 únicamente con un inhibidor de BTK conocido como Ibrutinib (Pág. 318, Párr. [00924]). Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización los métodos y composiciones explorados en la solicitud de manera que estén debidamente soportadas en la descripción.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo no soportan adecuadamente el método para la fabricación de células CAR reivindicado, ya que los métodos ejemplificados que tienen como finalidad la producción de células CAR no comprenden un paso de contacto con inhibidores de quinasa previo a la transducción de células con ADN codificante para los receptores de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 con las secuencias de nucleótidos señaladas en la Tabla 3 (Pág. 251-269), en tanto que dicho paso de tratamiento *in vitro* con inhibidores se encuentra asociado únicamente a un ensayo para la determinación de la tolerancia de las células TCAR-CD19 al inhibidor de BTK Ibrutinib con el fin de evaluar posteriormente su uso en tratamientos combinatorios (Inhibidor + Células CAR-CD19) sobre pacientes (Pág. 317-321), es decir dicho paso no corresponde a un método de producción o fabricación de células CAR-CD19, sino que corresponde a un paso de evaluación de la tolerancia de las células CAR-CD19 a la presencia de inhibidores de quinasa, el cual no presenta relación técnica con el encabezado del método reivindicado y por ende no confiere ningún efecto técnico al mismo. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a dos grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- **Grupo I: 1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27.** Un método de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19, que comprende: poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con un inhibidor de BTK; e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes bajo condiciones tales que la molécula de CAR19 se expresa; las composiciones, mezclas de reacción y productos asociados.
- **Grupo II: Reivindicaciones 60 a 62.** Un método de ingeniería de una célula efectora inmune para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) que se une a CD19, que comprende: poner en contacto la célula efectora inmune *ex vivo* con una cantidad de un inhibidor mTOR que aumenta el número de células efectoras inmunitarias PD1 negativas o aumenta la relación de células efectoras inmunitarias PD1 negativas a inmunidad positiva PD1 células

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

efectoras e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 en la célula efectora inmune en condiciones tales que se expresa la molécula CAR19; las composiciones, mezclas de reacción y productos asociados.

Es importante mencionar que el Grupo inventivo II no se encuentra sustentado en la descripción ya que, el único ensayo *in vitro* que se encuentra en la descripción comprende un paso de poner en contacto las células CAR-CD19 únicamente con un inhibidor de BTK conocido como Ibrutinib (Pág. 318, Párr. [00924]).

No hay unidad de invención entre las reivindicaciones ya que la búsqueda ha revelado que el concepto común inventivo: *“método de fabricación de una célula CAR CD19 que comprende un paso de poner en contacto con inhibidores BTK”*, es conocido, y había sido divulgado con anterioridad en el documento D2 (Kharfan-Dabaja M. A., et al, 2014) que divulga un método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR específica para CD-19 o CD-20 que comprende (Pág. 3, Col. Der., Párr. [5]), tratar con inhibidores BTK, quimioterapia; HTC, Anticuerpos monoclonales (MoAbs) (Pág. 5Col. Izq., Párr. [1]) e introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]).

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la prioridad: 07 de abril de 2014 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Art 1*	“Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells”	20/Enero/2010
D2	Art 2**	“Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors”	22/Noviembre/2013

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

* “Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells”. Eleanor J. Cheadle, Robert E. Hawkins, Hayley Batha, Allison L. O’Neill, Simon J. Dovedi, David E. Gilham, The Journal of Immunology February 15, 2010, 184 (4) 1885-1896; DOI: 10.4049/jimmunol.0901440

** “Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors” M A Kharfan-Dabaja, W G Wierda & L J N Cooper. Leukemia volume 28, pages 507–517 (2013) doi:10.1038/leu.2013.311

El documento D1¹ divulga el desarrollo de una molécula CAR de ratón específica para CD19 y su eficacia antitumoral contra una célula de linfoma singénica con el trasfondo genético de una célula B; en donde las células T de ratones en las que se ha introducido un CD19CD3ζ CAR fueron capaces de lisar específicamente blancos de linfoma A20 y las células B *in vitro* (Pág. 1885, Resumen).

El documento D2² divulga un revisión de las estrategias empleadas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) destacando las terapias asociadas a la vía de señalización de las células B, específicamente al uso del inhibidor de la vía de las tirosina quinasa Ibrutinib en combinación con anticuerpos monoclonales o quimioterapia, también se refiere a las terapias con receptores de antígenos quiméricos que pueden llevar a un tratamiento personalizado que mejore la eficacia y eviten la toxicidad indeseada (Pág. 1, Resumen).

9. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un método de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19), que comprende: (...)*” (Radicado N° NC2016/0002762 del 03 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un método de fabricación de una célula efectora inmune o una	Un método para elaborar líneas celulares productoras de CAR-	Método para diseñar una célula que comprende una

1 <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/184/4/1885.full.pdf?with-ds=yes>

2 <https://www.nature.com/articles/leu2013311>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19, que comprende:	CD19 (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4])	estructura CAR (Pág. 3, Col. Der., Párr.- [5])
poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con un inhibidor de BTK; e	No se menciona	Tratar con inhibidores BTK, quimioterapia; HTC, Anticuerpos monoclonales (MoAbs) (Pág. 5 Col. Izq., Párr. [1]).
Introducir un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes bajo condiciones tales que la molécula de CAR19 se expresa.	Transducir con retrovirus células 293T con el vector retroviral pMP71.tCD34.2A.amCD19 para la expresión de las moléculas CAR en las células T (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4])	Introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un método para elaborar líneas celulares productoras de CAR que comprende (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4]) transducir con células 293T con el vector retroviral pMP71.tCD34.2A.amCD19 para la expresión de las moléculas CAR-CD19 en células T (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1 consiste en que el método de la solicitud comprende un paso de poner en contacto la célula o población de células con un inhibidor de quinasa de BTK.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un paso de contactar con un inhibidor de quinasa de BTK la célula o población de células, ya que solo se evidencia soporte para un método para la producción de células con receptores de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 que comprenden las secuencias de nucleótidos señaladas en la Tabla 3, en donde dicho método no comprende ningún paso de tratamiento de las células CAR con inhibidores (Pág. 251-269), en tanto que dicho paso de tratamiento *in vitro* con inhibidores se encuentra asociado únicamente a un ensayo para la determinación de la tolerancia de las células TCAR-CD19 al inhibidor de BTK Ibrutinib con el fin de evaluar posteriormente su uso en tratamientos combinatorios (Inhibidor + Células CAR-CD19) sobre pacientes (Pág. 317-321).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el método para producir células TCAR conocido en D1 para obtener un método alternativo.

Sin embargo, un método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR específica para CD-19 o CD-20 que comprende (Pág. 3, Col. Der., Párr. [5]), tratar con inhibidores BTK, quimioterapia; HTC, Anticuerpos monoclonales (MoAbs) (Pág. 5 Col. Izq., Párr. [1]) e introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña, los inhibidores más promisorios de BTK como el ibrutinib que interrumpe el microambiente tumoral aumentando la citotoxicidad y que se proyecta como una estrategia de valor agregado a las terapias convencionales (Pág. 8, Col. Izq., Párr. [4]) y menciona además, como dicha terapia específica para CD-19 reduce la expansión de las células de leucemia linfocítica crónica (CLL) y en algunos casos remite la enfermedad en términos de años (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [6]), en donde la terapia de células CAR puede ser útil después del tratamiento posterior con quimioterapia, HCT, Anticuerpos monoclonales MoAbs o inhibidores de BTK (Pág. 5, Col. Izq., Párr. [1]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un paso de contactar con un inhibidor BTK las células CAR CD19 del método del documento D2, en un método para la producción de celular CAR CD19 como el divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 10, 13 a 15 y 18 a 27 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Art 1*	1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27	Nivel Inventivo
D2	Art 2**	1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27	Nivel inventivo

11. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Argumentos con respecto a la suficiencia en la descripción.

1. El señor solicitante argumenta su desacuerdo con la opinión de la examinadora con relación al soporte del capítulo descriptivo, ya que considera que se presenta un soporte adecuado para el paso de poner en contacto la célula o la población de células con un inhibidor BTK, y se refiere al ejemplo 9, que demuestra el uso de células obtenidas de sujetos que han sido previamente tratados con un inhibidor de BTK en la fabricación de una población de células, por lo que el método reclamado en la reivindicación 1 y sus dependientes se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo.

Se aclara que el ejemplo 9 titulado: *“Terapia combinada de Ibrutinib/células T CAR19 para leucemia linfocítica crónica”*, así como las demás realizaciones del capítulo descriptivo, no se refieren a un procedimiento para la obtención de líneas celulares codificantes de moléculas CAR-CD19, ya que *“En este ejemplo, se realizaron experimentos para examinar: 1) el efecto de ibrutinib en la producción de CART19 de pacientes sometidos a terapia con ibrutinib; y 2) el tiempo óptimo de tratamiento con ibrutinib en combinación con CART19 para función óptima in vivo.”* Es decir que, tal y como lo menciona el solicitante en su argumento, el método incluye un paso previo desarrollado *in vivo*, que se refiere al uso de células obtenidas de sujetos humanos que han sido previamente tratados con un inhibidor de BTK, el cual es anterior a los pasos *in vitro* que corresponden con la introducción de los constructos codificantes para moléculas CAR-CD19, por lo que, este ejemplo y las demás realizaciones claramente no soportan un método para la fabricación de una célula CAR CD-19, sino que se refieren en realidad al uso de dichos constructos dentro de un método de tratamiento terapéutico, en el cual el primer paso es el tratamiento de un sujeto con un inhibidor BTK. Teniendo en cuenta lo anterior, esta oficina considera que el capítulo descriptivo no soporta un método *in vitro* como el que se reivindica y en consecuencia, se mantiene la objeción de falta de suficiencia en la descripción o incumplimiento del art. 28.

Argumentos con respecto a la claridad de la solicitud.

1. El señor solicitante sostiene que los resultados a alcanzar son aceptables ya que están acompañados de las características esenciales estructurales de la invención, por lo que ya que la reivindicación 1 define estructuralmente el método de fabricación mediante las características de poner en contacto la célula con un inhibidor de BTK e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 dentro de la célula, los resultados deben ser aceptados.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Se aclara que no es así porque tal y como se reitera en el presente oficio el método reivindicado en la solicitud, además de no estar soportado en la descripción no está descrito mediante todos sus pasos esenciales y condiciones necesarias para la reproducción por una persona del campo técnico, esto en razón a que no se suministran las secuencias de ácido nucleico que han sido introducidas en el segundo paso las cuales son esenciales para llevar a cabo el método; por tal razón, la definición de modalidades específicas mediante resultados a alcanzar no puede ser aceptada toda vez que no está acompañada de las características esenciales señaladas previamente.

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

1. El señor solicitante manifiesta que el documento D1 no revela, enseña o sugiere un método de fabricación, mezcla de reacción o composición que comprende una célula que expresa un CAR19 y un inhibidor BTK, y se refiere al ejemplo 9 para soportar el efecto técnico asociado al objeto reivindicado el cual correspondería a determinar que el BTK no afecta negativamente la eficiencia de transducción del constructo lentiviral CAR19, ni tampoco la proliferación o citotoxicidad de células CAR19, por lo que, considera, los resultados son sorprendentes e inesperados ya que el efecto del ibrutinib es la promoción de la muerte celular programada y la inhibición de la migración y adhesión de células tumorales. Ahora bien con respecto a D2, señala la solicitante que este documento se refiere a una revisión de diferentes enfoques de la terapia contra CLL, sin embargo, no revela la combinación de pasos del método de fabricación o los componentes específicos de la composición reclamada en la invención; por lo que concluye, ninguno de los documentos D1 o D2 enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada o los efectos que tiene.

Se aclara que el documento D1 se refiere a métodos para la producción de células CAR 19, cuya diferencia con la solicitud es el paso previo de tratamiento de dichas células con un inhibidor de quinasas BTK conocido como ibrutinib; no obstante, no es posible reconocer un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en razón a que el tratamiento con ibrutinib no está relacionado con la producción *in vitro* de las células CAR CD19, y solamente se emplea *in vitro* para determinar la tolerancia de dichas células al inhibidor, esto es, no está relacionado con la producción, expresión o funcionalidad de las células CAR 19. Es importante resaltar que los ensayos de tratamiento con ibrutinib referidos por el solicitante en su argumento no se relacionan

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9969

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

con un método *in vitro* sino que han sido desarrollados en sujetos humanos previo a la extracción de los linfocitos y la transducción con los ácidos nucleicos codificantes para los constructos CAR19, por lo que no existe soporte para un paso o un método como el reivindicado. Ahora bien es importante resaltar que el documento D2 ya se refiere a métodos para la producción de células CAR19 que comprenden tratar con inhibidores BTK, quimioterapia; HTC, anticuerpos monoclonales (MoAbs) (Pág. 5 Col. Izq., Párr. [1]) e introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]), es decir que la diferencia entre el método del documento D1 y la solicitud, ya había sido contemplada en métodos alternativos en el estado de la técnica como lo es el método del documento D2, que menciona además, como el tratamiento con inhibidores podría aumentar la citotoxicidad en el microambiente tumoral y puede ser considerada una estrategia de valor agregado a las terapias convencionales (Pág. 8, Col. Izq., Párr. [4]). Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, es posible establecer que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 permiten llegar al método tal y como se reivindica en la solicitud, por lo que este carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de dichas anterioridades.

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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

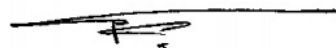
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **9969**

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.