

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Tercer Examen de Fondo)

1. Un método de fabricación para hacer 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 tirosina quinasa de Bruton (BTK) *in vitro*; en donde el inhibidor de BTK se selecciona de: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13 e

introducir un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes bajo condiciones tales que la molécula de CAR19 se expresa, en donde el paso de introducir comprende la transducción del ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes;

en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende una región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (LC CDR1) de SEQ ID NO: 25, una región determinante de complementariedad 2 de cadena ligera (LC CDR2) de SEQ ID NO: 26, una región determinante de complementariedad 3 de cadena ligera (LC CDR3) de SEQ ID NO: 27, y comprende una región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 19, una región determinante de complementariedad 2 de cadena pesada (HC CDR2) de SEQ ID NOS: 20-23, y una región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HC CDR3) de SEQ ID NO: 24.

2. El método de fabricación de la Reivindicación 1, en el que la célula efectora inmune es una célula T o célula NK, o en el que la población de células efectoras inmunes incluye células T, células NK, o ambas.

3. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, que comprende poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con el inhibidor de BTK por 10-20, 20-30, 30-40, 40-60, o 60-120 minutos y posteriormente eliminar la mayoría o todo el inhibidor de quinasa de la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes.

4. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el inhibidor de BTK se añade en cualquiera de los siguientes:

- (i) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es cosechada;
- (ii) antes de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es estimulada;
- (iii) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es estimulada;
- (iv) antes de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es transducida; o
- (v) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es transducida.

5. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que el inhibidor de BTK es ibrutinib.

6. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que comprende además la depleción de células T reguladoras a partir de la población de células efectoras inmunes, en donde las células T reguladoras comprenden células CD25+.

7. Un método de fabricación para hacer 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:

proporcionar una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 (una célula o población de células que expresa CAR19); y

poner en contacto la célula o población de células que expresa CAR19 con un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK) *in vitro*;

en donde el inhibidor de BTK se selecciona de: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13, y

en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende una región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (LC CDR1) de SEQ ID NO: 25, una región determinante de complementariedad 2 de cadena ligera (LC CDR2) de SEQ ID NO: 26, y una región determinante de complementariedad 3 de cadena ligera (LC CDR3) de SEQ ID NO: 27; y comprende una región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 19, una región determinante de complementariedad 2 de cadena pesada (HC CDR2) de SEQ ID NOS: 20-23, y una región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HC CDR3) de SEQ ID NO: 24.

8. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la molécula de CAR19 comprende un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular.
9. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, u 8, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende una cadena ligera de la región variable murina, una cadena pesada de la región variable murina, o ambas, de SEQ ID NO: 59.
10. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, u 8, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende SEQ ID NO: 59.
11. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, u 8, en donde el dominio de unión anti-CD19 es un dominio de unión anti-CD19 humanizado.
12. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, u 8, en el que el dominio de unión a anti-CD19 humanizado comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre: la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12.
13. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, u 8, en donde el dominio de unión anti-CD19 humanizado es un scFv que comprende una región variable de cadena ligera unida a una variable de cadena pesada a través de un enlazador, opcionalmente, en el que el enlazador comprende una secuencia de SEQ ID NO: 53.
14. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, 9 o 10 a 13, en donde la molécula de CAR comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada entre: la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, epsilon CD3, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 o CD154.
15. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, 9 o 10 a 13, en donde el dominio transmembrana comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15.
16. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, 9 o 10 a 13, en donde el dominio de unión anti-CD19 está conectado al dominio transmembrana por una

región bisagra, opcionalmente, en donde la región bisagra comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 45.

17. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, 9 o 10 a 16, en donde la molécula de CAR comprende un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio coestimulador, en donde el dominio coestimulador comprende:

- (i) un dominio de señalización funcional de una proteína seleccionada entre: OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM -1, LFA-1 (CD11a/CD18) o 4-1BB (CD137); o
- (ii) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 51.

18. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, 9 o 10 a 17, en donde la molécula de CAR comprende un dominio de señalización intracelular, en donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización funcional y/o un dominio de señalización primario, en donde:

- (i) el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización funcional de 4-1BB, un dominio de señalización funcional de CD3 zeta, o ambos; o
- (ii) el dominio de señalización intracelular comprende: un dominio de señalización primario que comprende una secuencia de CD27, un dominio de señalización funcional de CD3 zeta, o ambos.

19. El método de fabricación de la Reivindicación 18, en donde el dominio de señalización intracelular comprende:

- (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, o ambas;
- (ii) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, la secuencia de SEQ ID NO: 43, o ambas;
- (iii) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17, o ambas; o
- (iv) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, o ambas.

20. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, a 19, en el que la molécula de CAR comprende una secuencia líder.

21. El método de fabricación de la Reivindicación 20, en donde la secuencia líder comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13.

22. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8, a 21, en donde la molécula CAR comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, o SEQ ID NO: 42.

23. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 22, en donde el método comprende además poner en contacto con un agente que inhibe una molécula inmune inhibidora seleccionado entre: PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, CEACAM-1, 3-CEACAM, CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160 o 2B4.

24. El método de fabricación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende $1-5 \times 10^8$ células que expresan CAR.

25. El método de fabricación de las Reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además poner en contacto con una citoquina.

26. El método de fabricación de la Reivindicación 25, en donde la citoquina se selecciona entre IL-7, IL-15, IL-15Ra, IL-21, o una combinación de las mismas.

27. El método de fabricación de la Reivindicación 26, en donde la citoquina comprende IL-15 e IL-15Ra.

28. El método de fabricación de la Reivindicación 27, en donde la citoquina que comprende IL-15 e IL-15Ra es hetIL-15.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2016/0002762

Solicitud de Patente de Invención titulada: “MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNA CÉLULA QUE EXPRESA UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE SE UNE A CD19”

Solicitantes: NOVARTIS AG, THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

Nuestra Ref.: P2016/000139

RESPUESTA AL OFICIO No. 800, NOTIFICADO EL 12 DE MARZO DEL 2019
(TERCER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 18 de febrero de 2019 como modificaciones voluntarias, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 8, 9, 11, 13 y 14;
- el alcance de la Reivindicación 1 y 7 se limita de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 13 y 14, en donde se sustituye “SEQ ID NO: 5” por “SEQ ID NO: 25” que tiene soporte en la Tabla 5 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, en la Reivindicación 1 y 7 se adiciona la expresión “*que comprende un dominio de unión anti-CD19*” que tiene soporte en la antigua Reivindicación 10;
- se elimina el ítem (vi) de la Reivindicación 4;
- en la Reivindicación 7 se adiciona el término “*para hacer*” y la definición del inhibidor de BTK que tiene soporte en la página 6 del Capítulo Descriptivo y en las antiguas Reivindicaciones 8 y 9;
- la nueva Reivindicación 8 corresponden a la antigua Reivindicación 10, en donde se elimina la expresión “*un dominio de unión anti-CD19*”;

- la nueva Reivindicación 9 corresponden a la antigua Reivindicación 12, en donde se elimina las referencias del Capítulo Descriptivo y se adiciona el término “*SEQ ID NO: 59*” que tiene soporte en la página 9 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 10 a 33 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 15 a 28, respectivamente;
- en la nueva Reivindicación 10, 23 y 25 se eliminan las expresiones “*una secuencia de aminoácidos de*”, “*la mezcla de reacción o la composición comprende además, o*” y “*la composición comprende además, o*”, respectivamente;
- en las nuevas Reivindicaciones 13 y 16 se sustituye el término “*por ejemplo*” por “*opcionalmente*”;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- La Oficina de Patentes eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo:

- la Reivindicación 1 carece de concisión puesto que reclama un método de fabricación de una célula que expresa CAR CAD19 pero no se mencionan condiciones esenciales para generar dichas moléculas CAR como las secuencias de los ácidos nucleicos que codifican las moléculas CAR;
- la Reivindicación 3 carece de concisión puesto que se refiere a rangos de tiempo en el cual se da el paso de incubación con el inhibidor de BTK, pero el Capítulo Descriptivo solo muestra soporte de una incubación de células PCMB *in vitro* con dicho inhibidor durante 30 minutos;
- la Reivindicación 4 carece de claridad y soporte puesto que el Capítulo Descriptivo solo describe un método *in vitro* en el cual la incubación se da antes de que la célula sea transducida, es decir siguiendo el ítem (iv), las demás condiciones han sido evaluadas dentro de métodos de tratamiento en animales y no corresponden con el método reclamado;
- la Reivindicación 7 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo puesto que este solo describe para un método *in vitro* un paso de contacto con el inhibidor de BTK de las células PCMB previo a la transducción con el vector lentiviral que codifica el CAR19, los pasos de contacto posterior o simultaneo se realizan dentro de métodos de tratamiento terapéuticos que son considerados materia no patentable;
- las Reivindicaciones 8 y 9 mencionan características esenciales del método que deben ser incluidas en la Reivindicación 7;

- la Reivindicación 12 carece de claridad ya que se hace referencia al Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 13 a 15 o 17 contienen características esenciales que deben estar presentes en las Reivindicaciones 1 y 7;
- la expresión “*en donde la composición comprende además*” Reivindicación 30 carece de claridad puesto que se refiere a un producto;
- el Capítulo Descriptivo no proporciona soporte suficiente para el método para la fabricación de células CAR reivindicado, ya que el Capítulo Descriptivo solamente ha evaluado el paso de incubación con el inhibidor BTK antes de que la célula o población de células se transducida, además se reclaman rangos de tiempos de incubación pero el Capítulo Descriptivo solo describe pruebas técnicas para una incubación durante 30 minutos, por lo que no existen pruebas técnicas que soporten que el método es funcional bajo todas las condiciones reclamadas.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 8, 9, 11, 13 y 14 y las expresiones “*la mezcla de reacción o la composición comprende además, o*” y “*la composición comprende además, o*” de las nuevas Reivindicaciones 23 y 25 (antiguas Reivindicaciones 28 y 30, respectivamente), respectivamente, por lo que considero superadas las objeciones al respecto.

ii) En cuanto a la falta de concisión de la Reivindicación 1 y de acuerdo a las modificaciones realizadas, me permito llamar la atención de la Oficina puesto que la Reivindicación 1 se limita de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 13 y 14, en donde además se sustituye “*SEQ ID NO: 5*” por “*SEQ ID NO: 25*”. Por todo lo anterior, la nueva Reivindicación 1 además de definir el método de fabricación por sus etapas, ahora reclama la combinación de seis secuencias de CDRs presentes en el dominio de unión anti-CD19, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que la materia reclamada por la Reivindicación 1 es clara y concisa puesto que dicha reivindicación además de definir adecuadamente el método ahora reclama las seis secuencias de CDRs proporcionando al receptor su especificidad para el antígeno, por lo que considero superada la objeción al respecto.

iii) Respecto a la objeción de la Reivindicación 3, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho puesto que dicha reivindicación reclama un rango discreto y limitado de tiempo de contacto de las células inmunes con el inhibidor de BTK, por ejemplo, 10-20, 20-30, 30-40, etc., minutos, en donde estos rangos contrario a lo señalado por el Examen se describen explícitamente en el Capítulo Descriptivo.

Particularmente, en la página 32 - párrafo [0099] se describe que el método comprende poner en contacto la célula o células con el inhibidor de quinasas, por ejemplo 10-20, 20-30, 30-40, 40-60, o 60-120 minutos. De manera similar, en las páginas 167-168 - párrafo [0527] del Capítulo Descriptivo se describe que el inhibidor de quinasas puede ser añadido durante, por ejemplo 10-20, 20-30, 30-40, 40-60, o 60-120 minutos, incluso en estas páginas se menciona que el inhibidor también puede ser añadido durante periodos más largos de tiempo. Adicionalmente, el Ejemplo 9 (párrafo [0946]) del Capítulo Descriptivo describe que las PBMCs se incubaron con 5µM de ibrutinib durante 30 minutos, y luego las células se lavaron dos veces. Las células fueron transducidas con constructos lentivirales que contienen CAR19 para generar células T CART19, en donde el número de células T CART19 generado a partir de análisis FACs de PBMCs tratados con Ibrutinib se realizó para determinar el número de células T CART19 generadas a partir de PBMCs tratados con Ibrutinib en comparación con PBMCs sin tratar. Además, la Figura 21 muestra que el 15% de los PBMCs tratados con Ibrutinib transducidos expresaron CAR19 y 12% de los PBMCs no tratados transducidos expresaron CAR19, lo que demuestra que los tratamientos con este inhibidor no afecta la eficacia de transducción lentiviral o la producción de células T CART19. La Figura 22 por su parte muestra que para cada concentración de ibrutinib, se observó proliferación de células T estimadas por CD28/CD3, lo que demuestra que el tratamiento con ibrutinib no afecta la proliferación de células CART19. Adicionalmente, la Figura 23 muestra que las células T CART19 tratadas con ibrutinib demostraron el mismo porcentaje de actividad citotóxica específica contra células diana que expresan CD19 como controles, por lo que el inhibidor no afecta la citotoxicidad de CART19. Por último, la Figura 24 muestra que el ibrutinib no promueve el sesgo de las citoquinas T_H1 y T_H2 en células CART2. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería perfectamente que la Reivindicación 3 es concisa y se encuentra adecuadamente soportada en el Capítulo Descriptivo debido a que en diferentes secciones del mismo se hace referencia explícita a los rangos de tiempo a los cuales se lleva a cabo el poner contacto la célula con el inhibidor.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos o composiciones que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la

invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle a la Oficina de Patentes que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

iv) En cuanto las objeciones de la Reivindicación 4, me permito llamar la atención del Despacho puesto que dentro de las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se elimina el ítem (vi) de dicha reivindicación. Adicionalmente, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho respecto a la Reivindicación 4 puesto que el Capítulo Descriptivo en su página 167 y 168 – párrafo [00527] describe que el inhibidor de la quinasa se puede añadir en varios puntos durante el proceso de fabricación, por ejemplo, después de recoger las células, antes de la estimulación de perlas, después de la estimulación con perlas, antes de la transducción, después de la transducción, o antes de la administración de las células al paciente. Además, el inhibidor de quinasa se añade después de recoger las células o antes de estimular, por ejemplo, con los granos; antes y después, en este contexto, puede referirse a, por ejemplo, 1, 5, 15, 30, 45, o 60 minutos antes o después, 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 horas antes o después.

De manera similar que la Reivindicación 3, la Reivindicación 4 se encuentra adecuadamente soportada en el Ejemplo 9, en donde se describe y demuestra claramente los resultados de un método ilustrativo *in vitro* para producir células CART19 que comprende una etapa de poner en contacto PBMC recolectadas de donantes sano y obtenidas usando aféresis con un inhibidor de BTK por 30 minutos seguidos de transducción con construcciones lentivirales que contienen CAR19. Adicionalmente, el Ejemplo 8 de la presente invención describe y demuestra los resultados de experimentos ilustrativos diseñados para evaluar el efecto de ibrutinib en la proliferación de células CART19 *in vitro*, lo cual es considerado una etapa fundamental del método de fabricación. Particularmente, la página 318 – párrafo [00924] describe que las PBMCs aisladas de un donante sano normal se transdujeron con un constructo CAR anti-CD19 lentiviral, en donde las células T resultantes que expresan CAR19 (CART19) se cultivaron y se pasaron para determinar la capacidad de proliferación y expansión. Una proporción 1:1 de células que expresan CD4:CD8 cultivadas con o sin diferentes concentraciones de ibrutinib (10 nM, 100 nM, y 1000 nM Ibrutinib), se añadió Ibrutinib en cada pasaje celular, en didne ek

número de células se contó en el día 0, día 5, día 6, día 7, día 9, y día 10 (Figura 9A) y también se monitoreó el volumen celular (Figura 9B). Por todo lo anterior, para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que la Reivindicación 4 corresponde a materia patentable, puesto que dicha reivindicación no reclama condiciones relacionadas con el tratamiento terapéutico de un paciente, por el contrario corresponde a una etapa específica del método de fabricación de la invención, en donde por medio de un método *in vitro* se pone en contacto las células efectoras del sistema inmune con el inhibidor de BTK. Adicionalmente, dicha persona basándose en el adecuado soporte que brinda el Capítulo Descriptivo a la Reivindicación 4 podría reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva, por lo que vale la pena resaltar y como se mencionó anteriormente, los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo son **estrictamente ilustrativos** pero no **limitativos**, por lo que considero superada la objeción al respecto.

v) Respecto a la Reivindicación 7, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde siguiendo las amables sugerencias del Despacho se adiciona la información de las antiguas Reivindicaciones 8 y 9 en la Reivindicación 7, por lo que está ahora reclama que la etapa de poner en contacto la célula o población efectora inmune con el inhibidor ocurre *in vitro* y una lista de inhibidores de BTK específicos. Adicionalmente, la Reivindicación 7 ahora reclama la combinación de seis secuencias de CDRs presentes en el dominio de unión anti-CD19.

Ahora bien, respecto al soporte de dicha reivindicación en el Capítulo Descriptivo, como se menciona anteriormente el párrafo [00527] del Capítulo Descriptivo describe explícitamente un proceso de fabricación de células CAR en el que inhibidor de la quinasa se usa para contactar las células después de la transducción, además como en el Ejemplo 8 se describen los resultados experimentales diseñados para evaluar el efecto de ibrutinib en la proliferación de células CART19 *in vitro* después de la transducción. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

vi) En cuanto a las objeciones de la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 12), me permito señalar que siguiendo las amables sugerencias del Despacho se elimina la expresión “*de la Tabla 7*” y se adiciona la SEQ ID NO: 59, por lo que la nueva Reivindicación 9 no hace referencia a ninguna tabla o figura del Capítulo Descriptivo, con lo que considero superada la objeción al respecto.

Por todo lo anterior, considero que las objeciones elevadas en el Examen de Fondo con respecto a falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo

Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

viii) En cuanto a la objeción de la Oficina de Patentes sobre la suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito nuevamente señalar que teniendo en cuenta las modificaciones del Capítulo Reivindicatorio, el Capítulo Descriptivo sí divulga la invención de manera suficientemente completa, e incluso proporciona en las páginas 238 a 360 y en las Figuras 1 a 61, 16 ejemplos que ilustran el método de elaboración y los resultados de las células de la invención, los cuales permitirían que una persona versada en la materia desarrollara la invención sin necesidad de acudir a información adicional o experimentación excesiva y que proporcionan soporte suficiente para todo el alcance reclamado.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

Por todo lo anterior, considero que la objeción de la Examinadora en relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, y por lo tanto este cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

3. a- El Despacho objeta el nivel inventivo de la presente invención a la luz de los artículos “*Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells*”¹ (D1) y “*Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors*”² (D2).

El Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 7 porque divulga un método para elaborar líneas celulares productoras de CAR que comprende transducir células 293T con el vector retroviral pMP71.tCD34.2A.amCD19 para la expresión de las moléculas CAR-CD19 en células T.

Según la Oficina de Patentes, la diferencia entre D1 y la Reivindicación 7 consiste en que el método reclamado comprende un paso de poner en contacto la célula o población de células con un inhibidor de quinasa de BTK, lo cual no proporciona ningún efecto técnico ya que el soporte del Capítulo Descriptivo solo comprende un método para la producción de células con receptores de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 donde dicho método no

¹ Cheadle E, et al. 2010. Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells. The Journal of Immunology;184:1885-96

²Kharfan-Dabaja MA, et al. 2013. Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors. Leukemia;1-11

comprende el tratamiento de las células CAR con inhibidores y 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.

El Despacho define el problema técnico objetivo como: ¿cómo modificar el método para producir células TCAR conocido en D1 para obtener un método alternativo?

Sin embargo, la Oficina de Patentes señala que D2 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, y un método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR específica para CD-19 o CD-20 que comprende tratar con inhibidores BTK, quimioterapia; HTC, anticuerpos monoclonales e introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR. Adicionalmente, D2 enseña que dicha terapia específica para CD-19 reduce la expansión de las células de leucemia linfocítica crónica (CLL) y la terapia de células CAR puede ser útil después del tratamiento con quimioterapia, HCT, anticuerpos monoclonales MoAbs o inhibidores de BTK.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia incluiría un paso de contactar las células CAR CD19 con un inhibidor BTK del método de D2, en el procedimiento para la producción de células CAR CD19 de D1 y llegaría así de manera obvia al objeto de la Reivindicación 7.

b- En primer lugar, es importante resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama en su Reivindicación 7 un método de fabricación para hacer 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:

proporcionar una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 (una célula o población de células que expresa CAR19); y

poner en contacto la célula o población de células que expresa CAR19 con un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK) *in vitro*; en donde el inhibidor de BTK se selecciona de: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13, y

en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende una cadena ligera de la región 1 determinante de complementariedad (LC CDR1) de SEQ ID NO: 25, una cadena ligera de la región 2 determinante de complementariedad (LC CDR2) de SEQ ID NO: 26, una cadena ligera de la región 3 determinante de complementariedad (LC CDR3) de SEQ ID NO: 27, y comprende una cadena pesada de la región 1 determinante de

complementariedad (HC CDR1) de SEQ ID NO: 19, una cadena pesada de la región 2 determinante de complementariedad (HC CDR2) de SEQ ID NOS: 20-23, y una cadena pesada de la región 3 determinante de complementariedad (HC CDR3) de SEQ ID NO: 24.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, me permito referirme al arte previo citado.

D1 corresponde a un artículo de investigación titulado “*Natural Expressions of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor activity of CD19-specific Engineered T Cells*”, el cual divulga los efectos de la expresión natural del antígeno CD19 en la actividad y el injerto de un CAR CD19.

Por su parte D2 es un artículo de revisión titulado “*Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors*”, el cual comprende una revisión de múltiples enfoques para la terapia CLL.

Así, ninguno de D1 o D2 divulga, enseña o sugiere un método para elaborar una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19, que comprende poner en contacto la población de células efectoras inmunes con un inhibidor de BTK que comprende ibrutinib. D1 y D2 tampoco divulgan o sugieren una composición que comprende una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 y un inhibidor de BTK. Adicionalmente, la presente invención reclama una combinación específica de seis CDRs que no se encuentra divulgado por D1 ni por D2.

Más aún, ninguno de D1 o D2 enseña o divulga los efectos sorprendentes de la presente invención en cuanto el tratamiento in vitro de las células efectoras inmunes con ibrutinib no tiene un efecto negativo en una célula que expresa CAR generada por dichas células efectoras inmunes. Estos resultados sorprendentes se muestran en el Ejemplo 9 y se explicaron en detalle en el punto 2. b- iii).

En consecuencia, contrario a la opinión de la Oficina de Patentes, cualquier persona medianamente versada en la materia no se habría visto motivada para incluir un paso de poner en contacto las células CAR CD19 del método de D2 con un inhibidor BTK en el método para elaborar células CAR CD19 divulgado en D1.

Adicionalmente, ninguno de los dos documentos solo o en combinación, divulga o sugiere todos los elementos de la invención reclamada. Así, es relevante mencionar que el análisis de nivel inventivo debe ser basado en si la presente invención se deriva evidentemente de dicho arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente no es el presente caso. Lo anterior constituye el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de

patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no se deriva evidentemente del arte previo citado, no si se trata de una “versión mejorada”. Particularmente, las características estructurales del método de elaboración reclamado en la Reivindicación 7 no se encuentra revelada en el arte previo, es decir, D1 y D2 no motivarían a directamente a la persona medianamente versada en la materia para llegar a las características reclamadas. Por lo tanto, la materia reclamada en la presente invención es inventiva *per se*.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁵ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, ni las características estructurales ni los resultados de la presente invención podrían ser predichos con base en los documentos citados ya que el arte previo no proporciona enseñanzas o motivaciones suficientes para llegar a estas y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Oficina de Patentes en su tercer examen de fondo han sido resueltas.

Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un cuarto examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los

³ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*

⁵ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;