

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. 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 tirosina quinasa de Bruton (BTK); 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, or LFM-A13 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, 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.

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 quinasa 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;
 - (v) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es transducida; o
 - (vi) antes de la administración de las células a un sujeto.
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, en donde poner en contacto la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes con el inhibidor BTK ocurre *in vitro*.
7. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, 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+.
8. 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:
- proporcionar una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 (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).

9. El método de fabricación de la Reivindicación 8, en donde el inhibidor BTK se selecciona entre ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13.
10. El método de fabricación de la Reivindicación 8 o 9, en donde poner en contacto la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes con el inhibidor BTK ocurre *in vitro*.
11. Una composición que comprende 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 un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).
12. La composición de la Reivindicación 11, en donde el inhibidor de BTK se selecciona entre ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13.
13. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 12, en donde la molécula de CAR19 comprende un dominio de unión anti-CD19, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular.
14. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13, en donde la molécula de CAR19 comprende un dominio de unión anti-CD19 comprende una cadena ligera de la región 1 determinante de complementariedad (LC CDR1), una cadena ligera de la región 2 determinante de complementariedad (LC CDR2), una cadena ligera de la región 3 determinante de complementariedad (LC CDR3), una cadena pesada de la región 1 determinante de complementariedad (HC CDR1), una cadena pesada de la región 2 determinante de complementariedad (HC CDR2), y una cadena pesada de la región 3 determinante de complementariedad (HC CDR3) de un dominio de unión anti-CD19.

15. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13 o 14, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende una cadena ligera de la región variable murina de la Tabla 7, una cadena pesada de la región variable murina de la Tabla 7, o ambas.
16. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende la LC CDR1 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, la LC CDR2 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la LC CDR3 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.
17. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende la HC CDR1 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, la HC CDR2 de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 20-23, y la HC CDR3 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.
18. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, o una secuencia de aminoácidos con 95-99% de identidad con la misma.
19. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13, en donde el dominio de unión anti-CD19 es un dominio de unión anti-CD19 humanizado.
20. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 19, 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, o una secuencia de aminoácidos con 95-99% de identidad con las mismas.
21. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 19, 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, por ejemplo, en el que el enlazador comprende una secuencia de SEQ ID NO: 53.

22. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 21, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 21, 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.

23. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 22, en donde el dominio transmembrana comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15.

24. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 13, en donde el dominio de unión anti-CD19 está conectado al dominio transmembrana por una región bisagra, por ejemplo, en donde la región bisagra comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 45.

25. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 24, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 24, 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.

26. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 25, o la composición de la cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 25, 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.

27. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 26, 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.

28. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 27, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 27, en el que la molécula de CAR comprende una secuencia líder.

29. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 28, en donde la secuencia líder comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13.

30. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 29, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 29, 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.

31. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 30, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 30, en donde la mezcla de reacción o la composición comprende además, o 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.

32. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 o 13 a 31, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 31, que comprende $1-5 \times 10^8$ células que expresan CAR.

33. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 o 13 a 32, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 32, en donde la composición comprende además, o el método comprende además poner en contacto con una citoquina.

34. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 33, en donde la citoquina se selecciona entre IL-7, IL-15, IL-15Ra, IL-21, o una combinación de las mismas.

35. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 34, en donde la citoquina comprende IL-15 y IL-15Ra.

36. El método de fabricación, o la composición de la Reivindicación 35, en donde la citoquina que comprende IL-15 e IL-15Ra es hetIL-15.

37. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 36, en donde la composición además comprende un segundo inhibidor de quinasa, en el que el segundo inhibidor de quinasa es distinto de ibrutinib.

38. La composición de la Reivindicación 37, en el que segundo inhibidor de la quinasa se selecciona entre uno o más de GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX -774, o LFM-A13, o una combinación de los mismos.

39. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 36, en donde la célula que expresa CAR19 es una célula efectora inmune humana, una célula T humana o una célula humana NK, o una población de células efectoras inmunes, células T humanas o células NK humanas.

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. 9969, NOTIFICADO EL 16 DE AGOSTO DEL 2018
(SEGUNDO 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 03 de agosto de 2018 con la respuesta al primer examen de fondo, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 7 a 9, 11, 12, 16 a 25, 28, 55 a 58 y 60 a 62;
- se limita el alcance de la Reivindicación 1 de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 2 y 6;
- se introduce la definición del término BTK “*tirosina quinasa de Bruton*” en las nuevas Reivindicaciones 1 y 8;
- se introduce la nueva Reivindicación 9, la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 6;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 8 y 10 a 39 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 6, 10, 13 a 15, 26, 27, 29 a 54 y 59, respectivamente.

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 Examinadora eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo:

i) Materia no patentable:

- las Reivindicaciones 11, 12, 16 y 17 reclaman métodos de tratamiento, ya que incluyen un paso “*in vivo*” que consiste en contactar la célula efectora inmune con un inhibidor de BTK, donde dicha célula se obtiene de un sujeto humano al que se le ha administrado el inhibidor de BTK. Dado que se requiere el tratamiento previo de un sujeto humano, las reivindicaciones corresponden a métodos de tratamiento;
- las Reivindicaciones 28 a 59 emplean expresiones como “*tiene una dosis de aproximadamente (...)*”, “*se 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 corresponden a métodos de tratamiento.

ii) Claridad y concisión:

- las Reivindicaciones 29 a 52 carecen de claridad porque reclaman tres objetos diferentes en la misma reivindicación: un método de fabricación, una mezcla de reacción y una composición. La Examinadora señala que las reivindicaciones deben tener como objeto un producto o un proceso y no se debe reclamar más de un objeto por reivindicación;
- la Reivindicación 1, se refiere a un método de fabricación de una célula que expresa CAR pero no se incluyen los pasos necesarios para reproducir el proceso por cualquier persona medianamente versada en la materia, por lo que carece de concisión;
- la Reivindicación 8 se refiere a un método para producir células CAR en el que la población de células comprende células cancerosas pero los ensayos de expresión solamente se realizan en células de la línea HEK293F. La Examinadora sugiere limitar la reivindicación a una generalización razonable de lo que ha sido ensayado;
- las Reivindicaciones 9 y 13 comprenden resultados a alcanzar por lo cual son excesivamente amplias y no definen adecuadamente el método reivindicado;
- las Reivindicaciones 18 a 25 hacen referencia a “*una mezcla de reacción*”, lo cual es impreciso y no permite establecer si se trata de un producto o un proceso, por lo cual carecen de concisión.

iii) Soporte en el Capítulo Descriptivo:

- las Reivindicaciones 1 a 10 no se encuentran soportadas en el Capítulo Descriptivo ya que se refieren a un método de fabricación de una célula CAR CD19 pero los ejemplos proporcionan soporte para células CAR anti –CD19 que comprenden las secuencias de nucleótidos de la Tabla 3 y en donde el método no comprende el tratamiento de las células CAR con inhibidores diferentes a Ibrutinib;
- las Reivindicaciones 4 y 5 no tienen soporte porque el método de fabricación de células CAR divulgado en el Capítulo Descriptivo comprende poner en contacto las células CAR-CD19 con un inhibidor Ibrutinib añadido en cada pasaje celular, es decir, es constante en el cultivo desde su adición o es incubado únicamente durante 30 minutos;
- la Reivindicación 6 no se encuentra soportada en el Capítulo Descriptivo ya que en el ensayo *in vitro* divulgado solo se incluye el inhibidor Ibrutinib;
- las Reivindicaciones 18 a 25 se refieren a una composición sin definirla por sus características técnicas esenciales;
- las Reivindicaciones 60 a 62 se refieren a un método para expresar un CAR CD19 que comprende poner en contacto con un inhibidor mTOR, pero el Capítulo Descriptivo solamente ejemplifica poner en contacto las células con el inhibidor Ibrutinib.

iv) Suficiencia del Capítulo Descriptivo:

La Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo no proporciona soporte suficiente para el método para la fabricación de células CAR reivindicado, ya que los ejemplos no comprenden un paso de contacto con inhibidores de quinasa previo a la transducción de las células con ADN que codifica los receptores de antígeno quimérico CAR anti-CD19, puesto que solamente se presenta un ensayo para la determinación de la tolerancia de las células TCAR-CD19 al Ibrutinib.

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 2, 7 a 9, 11, 12, 16 a 25, 28, 55 a 58 y 60 a 62, y se limitó la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 2 y 6.

Así, ahora el Capítulo Reivindicatorio está dirigido a: i) un método para la elaboración de una población de células efectoras que expresan un CAR que se une a CD19, donde el método comprende poner en contacto la población de células efectoras inmunes con un inhibidor de BTK, que se selecciona entre 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 CAR19 en la población de células efectoras inmunes; ii)

un método para elaborar una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19, el cual comprende poner en contacto la célula que expresa CAR19 con un inhibidor BTK y iii) una composición que comprende una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 y un inhibidor BTK. Otras modalidades de la invención definen el tiempo en el que la población de células efectoras inmunes se pone en contacto con Ibrutinib y los componentes del CAR que se une a CD19.

Por todo lo anterior, considero completamente superadas las objeciones de la Examinadora en relación con las reivindicaciones eliminadas, particularmente las relacionadas con materia no patentable, claridad y concisión.

ii) Ahora bien, en relación con las objeciones restantes sobre el Capítulo Reivindicatorio, me permito señalar lo siguiente:

- En relación con la supuesta falta de concisión y soporte en el Capítulo Descriptivo de las Reivindicaciones 1 a 7 (antiguas Reivindicaciones 1 a 10), me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Descriptivo, el cual contiene soporte adecuado para el método para elaborar una célula efectora inmune que expresa un CAR que se une a CD19 tal como se reclama en la Reivindicación 1. De igual manera, el Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo, enseña claramente el paso de poner en contacto una población de células inmunes con Ibrutinib (un inhibidor BTK), tal como se reclama en la Reivindicación 1.

Contrario a la opinión de la Examinadora, el párrafo [00946] del Ejemplo 9, muestra claramente y demuestra los resultados de la experimentación *in vitro* con PBMCs de donantes humanos obtenidas de muestras de aféresis. Las PBMCs fueron tratadas con ibrutinib o se dejaron sin tratamiento (como controles), a continuación se hizo la transducción con constructos lentivirales que contienen CAR19. Las células se sometieron entonces a análisis FACs para determinar el número de células T CART19 generadas a partir de PBMCs tratadas con ibrutinib en comparación con PBMCs sin tratar. Más aún, el Ejemplo 9 describe los datos que se generaron y se presentan en la Figura 21, donde se observa que el 15% de las PBMCs tratadas con ibrutinib y transducidas expresaron CAR19 en comparación con 12% de las PBMCs no tratadas con ibrutinib. Adicionalmente, las Figuras 22 a 24 muestran el efecto del ibrutinib en la proliferación de las células T CART19, la citotoxicidad de CART19 y la relación de la producción de citoquinas $T_H1:T_H2$. Los datos demuestran claramente los resultados sorprendentes de que el tratamiento *in vitro* de las células efectoras inmunes con ibrutinib antes de la transducción de CAR no afecta la proliferación de las células CART19, la citotoxicidad o el sesgo de citoquinas T_H1/T_H2 .

Es más, el análisis *in vitro* que se presenta en el Ejemplo 9 y en las Figuras 21 a 24, claramente enseña que las células inmunes puestas en contacto con ibrutinib *in vitro* se pueden emplear en la elaboración de células que expresan CAR (por ejemplo células que expresan CAR19). Sorprendentemente, las células que expresan CAR resultantes del método *in vitro* descrito en el Ejemplo 9 (es decir poner en contacto células inmunes con ibrutinib antes de la transducción lentiviral con constructos que contienen CAR), tienen características funcionales similares a las de células que expresan CAR que se elaboraron a partir de células inmunes que no se pusieron en contacto con ibrutinib. Así, además de proporcionar soporte explícito para el método reclamado en la Reivindicación 1, el Ejemplo 9 también sugiere que las PBMCs donadas por un sujeto al que se le ha administrado previamente ibrutinib *in vivo* también pueden ser usadas para la elaboración de células que expresan CAR.

En este punto es importante resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. En este sentido, las características del método reclamadas en las Reivindicaciones 2 a 7 únicamente pretenden proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

- En relación con las objeciones sobre las Reivindicaciones 3, 4 y 5 (antiguas Reivindicaciones 4, 5 y 6), me permito señalar nuevamente 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 al Examinador 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.

- En cuanto a los resultados a alcanzar de la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 13), me permito diferir respetuosamente del entendimiento de la Examinadora, por cuanto al ser la Reivindicación 7 dependiente de la Reivindicación 1, incluye todas las características técnicas de ésta, es decir, las características esenciales del método de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19. Así, los resultados a alcanzar son aceptables, en tanto la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC) y el Manual Andino de Patentes (MAP) establecen que los resultados a alcanzar pueden estar presentes en las reivindicaciones, siempre acompañadas por las características estructurales de la invención.^{1,2} En el presente caso, ya que la Reivindicación 1 define estructuralmente el método de fabricación mediante sus etapas, los resultados a alcanzar deben ser aceptados, pues cualquier persona medianamente versada en la materia es capaz de comprender que estos no hacen referencia a cualquier método de fabricación de una célula que expresa CAR19 que alcance un resultado, sino al método definido por las características estructurales de la Reivindicación 1, que además logra cierto resultado.

Así las cosas, la materia reclamada no comprende un gran número de posibilidades sino que por el contrario corresponde a materia completamente definida y limitada, representando una generalización bastante razonable de lo desarrollado en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. De esta manera, teniendo en cuenta que el método reclamado se encuentra plenamente definido estructuralmente, considero superada cualquier objeción referente al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, puesto que los límites de la materia reclamada resultan completamente comprensibles para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien además estaría en la capacidad de reproducir completamente la invención sin necesidad de recurrir a información adicional diferente de la mencionada en el Capítulo Descriptivo, de tal forma que el Capítulo Reivindicatorio resulta claro y conciso.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.6.5.8

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Capítulo III, Sección 4.6.6

Por todo lo anterior, considero que las objeciones elevadas por la Examinadora 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.

iii) En cuanto a la objeción de la Examinadora 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- La Examinadora indica que el Capítulo Reivindicatorio carece de unidad de invención porque se refiere a dos grupos inventivos a saber:

Grupo 1: 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. Reivindicaciones 1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27.

Grupo 2: 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 e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 en la célula efectora inmune. Reivindicaciones 60 a 62.

La Examinadora señala que el concepto inventivo corresponde a un método de fabricación de una célula CAR CD19 que comprende un paso de poner en contacto con inhibidores BTK, el cual había sido divulgado en el documento “*Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors*”³ (D2), que se refiere a 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. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio carece de unidad de invención *a posteriori* y la invención se debe limitar a un único concepto inventivo.

b- En respuesta a la objeción de la Examinadora, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 60 a 62, con lo cual se ha limitado al grupo 1 identificado por la Examinadora, el cual se refiere a un único concepto inventivo que corresponde a 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 tirosina quinasa de Bruton (BTK); 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 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.

4. a- La Examinadora 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*”⁴ (D1) y D2.

La Examinadora señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 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.

³Kharfan-Dabaja MA, et al. 2013. Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors. *Leukemia*:1-11

⁴ 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

Según la Examinadora, la diferencia entre D1 y la Reivindicación 1 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 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.

La Examinadora 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 Examinadora 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 1.

b- Respetuosamente me permito diferir del análisis de la Examinadora, de la siguiente manera:

Como se mencionó anteriormente, la Reivindicación 1 ahora reclama 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 tirosina quinasa de Bruton (BTK); 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, or LFM-A13 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, 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.

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 enseña 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, tal como se reclama en la Reivindicación 11.

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- ii).

En consecuencia, contrario a la opinión de la Examinadora, 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 1 y la composición de la Reivindicación 11 no se encuentran reveladas 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 documentos⁵. 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**⁶. 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**”⁷ (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.

5. En relación con mis argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo, la Examinadora indica lo siguiente:

- En relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo, la Examinadora sostiene que el Ejemplo 9 titulado “*Terapia combinada de Ibrutinib/células T CAR19 para leucemia linfocítica crónica*” no se refiere a un procedimiento para la obtención de líneas celulares que codifican moléculas CAR-CD19 ya que lo que contiene dicho

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

ejemplo son “*experimentos para examinar 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.*”

Por lo tanto, el método incluye un paso previo a los pasos *in vitro* que corresponden con la introducción de los constructos codificantes para moléculas CAR-CD19, que es un paso desarrollado *in vivo*, que se refiere al uso de células obtenidas de sujetos humanos que han sido previamente tratados con un inhibidor de BTK. Así, tanto este ejemplo como las demás modalidades divulgadas no proporcionan soporte para el método de fabricación de una célula CAR CD-19 como el reclamado, sino que se refieren al uso de constructos dentro de un método de tratamiento, en el cual el primer paso es el tratamiento de un sujeto con un inhibidor BTK.

- En cuanto a los resultados a alcanzar, la Examinadora señala que el método reivindicado no está descrito mediante todos sus pasos esenciales y condiciones necesarias para que pueda ser reproducido por una persona medianamente versada en la materia, dado 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. La Examinadora sostiene que en ese sentido los resultados a alcanzar no pueden ser aceptados ya que no están acompañados por las características esenciales del método reclamado.
- En relación con el nivel inventivo, la Examinadora argumenta que 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. La Examinadora señala que no es posible reconocer un efecto técnico asociado a dicha diferencia, porque el tratamiento con Ibrutinib no está relacionado con la producción *in vitro* de las células sino que 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. Según la Examinadora, los ensayos de tratamiento con Ibrutinib no se relacionan 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. Adicionalmente, D2 se refiere a métodos para la producción de células CAR19 con las características que se han mencionado anteriormente, por lo que la diferencia entre D1 y la presente invención se encontraba divulgada en D2, donde además se menciona que 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. Por todo lo anterior, la Examinadora concluye que a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 es posible llegar al método reivindicado por lo cual este carece de nivel inventivo.

b- En vista de lo anteriormente expuesto y en relación con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que éste cumple con los requisitos de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486. De igual manera, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar la invención aquí reclamada.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su segundo examen de fondo han sido resueltas.

Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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 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;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de 29 reivindicaciones adicionales;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen.