

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer 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 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.

2. El método de fabricación de la Reivindicación 1, 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.

3. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, 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.

4. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, que comprende poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con el inhibidor de quinasa para 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.

5. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, 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.
6. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que el inhibidor de BTK se elige entre: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13.
7. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor BTK es ibrutinib.
8. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en el que la población de células efectoras inmunes comprende además las células cancerosas.
9. El método de fabricación de la Reivindicación 8, en el que el inhibidor de BTK inhibe un BTK en las células cancerosas.
10. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 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. El método de fabricación de la Reivindicación 1, en donde poner en contacto la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes con el inhibidor BTK ocurre *in vivo*.

12. El método de fabricación de la Reivindicación 1 o 12, en donde la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es obtenida de un sujeto al que se le ha administrado el inhibidor BTK.

13. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, 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+.

14. 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 célula que expresa CAR19); y

poner en contacto la célula o población de células que expresa CAR19 con un inhibidor BTK.

15. El método de fabricación de la Reivindicación 14, en donde poner en contacto la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes con el inhibidor BTK ocurre *in vitro*.

16. El método de fabricación de la Reivindicación 14, en donde poner en contacto la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes con el inhibidor BTK ocurre *in vivo*.

17. El método de fabricación de la Reivindicación 14 o 16, en donde la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es obtenida de un sujeto antes de la administración del inhibidor BTK.

18. Una mezcla de reacción que comprende una población de células efectoras inmunes, un inhibidor de BKT y una molécula de CAR19 o un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19.
19. La mezcla de reacción de la Reivindicación 18, en el que una o más de las células efectoras inmunes expresa la molécula de CAR19 o comprende el ácido nucleico que codifica la molécula de CAR19.
20. La mezcla de reacción de la Reivindicación 18 o 19, en el que el inhibidor de BTK se elige entre ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13.
21. La mezcla de reacción de la Reivindicación 18 o 19, en donde el inhibidor BTK es ibrutinib.
22. La mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, que comprende además células cancerosas.
23. Una mezcla de reacción que comprende una población de células efectoras inmunes, y una molécula de CAR19 o un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19, en donde las células efectoras inmunes comprenden ITK covalentemente inactivado.
24. La mezcla de reacción de la Reivindicación 23, que comprende además células cancerosas.
25. La mezcla de reacción de la Reivindicación 23, en el que las células cancerosas comprenden BTK covalentemente inactivado.
26. Una composición que comprende una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresa una molécula de CAR19 que se une CD19 (una

"célula que expresa CAR19 ") y que comprende un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

27. La composición de la Reivindicación 26, en donde el inhibidor de BTK se elige entre ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13.

28. La composición de la Reivindicación 26 o 27, en donde el inhibidor de la quinasa es ibrutinib y el ibrutinib tiene una dosis de aproximadamente 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, o 600 mg.

29. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 25, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 28, en donde la molécula de CAR19 comprende un dominio de unión anti-CD19, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular.

30. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29, 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 ligera de la región 3 determinante de complementariedad (HC CDR3) de un dominio de unión anti-CD19.

31. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29 o 30, 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.

32. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29, 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.

33. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29, en donde el dominio de unión anti-CD19 comprende la HC CDR1 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, la LC 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.

34. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29, 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.

35. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29, en donde el dominio de unión anti-CD19 es un dominio de unión anti-CD19 humanizado.

36. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 35, 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.

37. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 35, 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.

38. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 37, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 37 o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 37, en donde la molécula de CAR comprende un dominio transmembrana de una proteína elegida 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.

39. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 38, en donde el dominio transmembrana comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15.

40. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 29, 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.

41. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 40, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 40 o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 40, 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 elegida 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.

42. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 41, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 41 o la composición de la cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 41, 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.

43. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 42, 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.

44. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 43, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 43 o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 43, en el que la molécula de CAR comprende además una secuencia líder.

45. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 44, en donde la secuencia líder comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13.

46. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 45, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 45 o la composición de cualquiera

de las Reivindicaciones 26 a 45, 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.

47. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 46, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 46 o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 46, 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 elegido entre: PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, CEACAM-1, 3-CEACAM, CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160 o 2B4.

48. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 o 29 a 47, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 25 o 29 a 47, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 47, que comprende de $1-5 \times 10^8$ células que expresan CAR.

49. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 o 29 a 48, la mezcla de reacción de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 25 o 29 a 48, o la composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 48, en donde la mezcla de reacción o la composición comprende además, o el método comprende además poner en contacto con una citoquina.

50. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 49, en donde la citoquina es IL-7, IL-15, IL-15Ra, IL-21, o una combinación de las mismas.

51. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 50, en donde la citoquina comprende IL-15 y IL-15Ra.

52. El método de fabricación, la mezcla de reacción o la composición de la Reivindicación 51, en donde la citoquina que comprende IL-15 y IL-15Ra es hetIL-15.

53. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 52, en donde la composición además comprende un segundo inhibidor de quinasa, en el que el segundo inhibidor de quinasa es distinto de ibrutinib.

54. La composición de la Reivindicación 53, en el que segundo inhibidor de la quinasa se elige 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.

55. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 52, en el que el inhibidor de la quinasa es ibrutinib y el ibrutinib 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.

56. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 52 o 55, en donde la célula y el inhibidor de quinasa se formulan para la entrega simultánea.

57. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 52 o 55 a 56, en el que la célula y el inhibidor de quinasa se formulan para la entrega secuencial.

58. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 52 o 55 a 57, donde la célula que expresa CAR19 y los uno o más inhibidores de la quinasa están presentes en una forma de dosis única, o como dos o más formas de dosis.

59. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 26 a 52 o 55 a 58, 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.

60. 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 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.

61. El método de la Reivindicación 60, en donde la célula efectora inmune comprende una célula T humana o una célula NK humana, o una población de células T humanas o células NK humanas.

62. El método de la Reivindicación 60 o 61, en donde el paso de introducir comprende la transducción de un ácido nucleico que codifica la molécula de CAR19 en la célula efectora inmune.

Expediente No. NC2016/0002762

Fecha: 03 Agosto 2018

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. 3130, NOTIFICADO EL 21 DE MARZO DEL 2018
(PRIMER 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 prorrogas 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 09 de marzo de 2017 con la respuesta al requerimiento de forma, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 12, 20 a 24, 26 a 28, 49 a 53, 56 a 60, 63, 64, 66, 69 a 72, 76 y 77;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 6, 8, 9, 13, 18 a 20, 22 a 44, 46 a 50 y 53 a 60 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1, 2, 4 a 11, 13 a 19, 25, 29 a 48, 54, 55, 61, 62, 65, 67, 68 y 73 a 75, respectivamente;
- se elimina la expresión “*por ejemplo*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se especifica que las células y las poblaciones de células de las Reivindicaciones 1, 3 a 5, 13, 26 y 59, corresponden a células efectoras inmunes y poblaciones de células efectoras inmunes, lo cual encuentra soporte a lo largo del Capítulo Descriptivo;

- se modifican las Reivindicaciones 2 a 6, 8, 9, 13, para especificar que el método reclamado es un método de fabricación, lo cual tiene soporte en la Reivindicación 1;
- se modifican las nuevas Reivindicaciones 1, 18, 19, 23, 26, 29, 30 y 60 para definir a las células que expresan un CAR que se une a CD19 como una célula que expresa CAR19, lo cual tiene soporte en el párrafo [0060] del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la nueva Reivindicación 2, para eliminar la expresión *“inhibidor de la quinasa es un inhibidor BTK”* e incluir la expresión *“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”*, lo cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 1;
- se modifica la nueva Reivindicación 5 para organizar la información en los numerales (i) y (ii) e incluir los numerales (iii) a (vi), los cuales tienen soporte en el párrafo [0527] del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 7, la cual especifica que el inhibidor BTK es ibrutinib, lo cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 7 y a lo largo del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 10 a 12 y 14 a 17, las cuales tienen soporte en el Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la nueva Reivindicación 13 para especificar que las células T reguladoras comprenden células CD25+;
- se modifica la nueva Reivindicación 18 para eliminar la expresión *“un inhibidor de quinasa elegido entre un inhibidor de BTK, un inhibidor CDK4, un inhibidor mTOR, o un inhibidor MNDK,”*;
- se agrega la nueva Reivindicación 21, la cual especifica que el inhibidor BTK es ibrutinib, lo cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 14 y a lo largo del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la nueva Reivindicación 26 para eliminar las expresiones *“uno o más inhibidores de quinasa, en el que el inhibidor de la quinasa se elige entre”* y *“una quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4), un inhibidor de mTOR, o una proteína quinasa activada por mitógeno por la interacción con un inhibidor de quinasa (MNK)”* y agregar la expresión *“que comprende”*;
- se modifican las nuevas Reivindicaciones 29 a 44 y 46 a 50 para incluir en el preámbulo *“el método de fabricación, la mezcla de reacción”* y eliminar la referencia a un método;
- se modifica la nueva Reivindicación 29 para eliminar las expresiones *“célula que expresa una”* y *“que opcionalmente comprende un dominio coestimulador y un dominio de señalización”*;

- se modifican las nuevas Reivindicaciones 32 a 34, 36, 39 a 41 y 43, para especificar que las secuencias mencionadas son secuencias de aminoácidos;
- se modifica la nueva Reivindicación 41 para agregar la expresión “*un dominio de señalización intracelular que comprende*” y eliminar la expresión “*en donde el dominio coestimulador comprende*”, lo cual tiene soporte en el párrafo [0019] del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la Reivindicación 42 para organizar la información en los numerales (i) y (ii) agregar las expresiones “*y/o un dominio de señalización primario, en donde:*” y “*el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización funcional*”, lo cual encuentra soporte en los párrafos [0025] y [0033] del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la Reivindicación 43 para organizar la información en los numerales (i) a (iv);
- se modifica la nueva Reivindicación 44, para eliminar la expresión “*en donde la secuencia líder comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13*”;
- se agrega la nueva Reivindicación 45, la cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 45;
- se modifica la nueva Reivindicación 47 para reemplazar la expresión “*la administración de*” por “*poner en contacto con*” e incluir los inhibidores que estaban en paréntesis y eliminar el inhibidor TGFR beta;
- se modifica la nueva Reivindicación 48 para reemplazar la expresión “*donde la composición*” por “*que*”;
- se modifica la nueva Reivindicación 49 para reemplazar la expresión “*en el que la composición comprende además,*” por “*en donde la mezcla de reacción o la composición comprende además*” y reemplazar la expresión “*la administración de*” por “*poner en contacto con*”;
- se modifica la nueva Reivindicación 50 para reemplazar el término “*citocina*” por “*citoquina*” y agregar la citoquina IL-15Ra y la expresión “*o una combinación de las mismas*”, lo cual encuentra soporte en el párrafo [0521] del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 51 y 52, las cuales encuentran soporte en el párrafo [0521] del Capítulo Descriptivo;
- se modifican las dependencias de acuerdo a los cambios anteriormente mencionados.

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 considera que el título de la presente invención es muy general y hace referencia a materia no patentable.

b- En respuesta a la sugerencia de la Examinadora, modifíco el título de la presente solicitud como sigue:

“MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNA CELULA QUE EXPRESA UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE SE UNE A CD19”

3. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones:

- las Reivindicaciones 20 a 74 y 77 reclaman usos y métodos de tratamiento;
- las Reivindicaciones 1 y 75 no son claras debido a que no incluyen los pasos y condiciones específicas para la fabricación de moléculas de CAR, tales como, las líneas celulares específicas, la estructura de los inhibidores y su concentración y la estructura de los ácidos nucleicos empleados (SEQ ID NOs). Adicionalmente, la Examinadora señala que las expresiones opcionales tales como “*por ejemplo*” tampoco son claras;
- el método reclamado en las Reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 9, 75 y 76 no se encuentra soportado de manera apropiada en el Capítulo Descriptivo, ya que los ejemplos se refieren a un método para preparar células CAR anti-CD19, que comprenden las secuencias de nucleótidos de la Tabla 3, en donde dicho método no comprende ningún paso de tratar las células CAR con inhibidores. De hecho, el pasos de tratar las células *in vitro* con inhibidores solo se encuentra asociado con la determinación de las célula CART-CD19 al inhibidor BTK ibrutinib para evaluar su uso en tratamientos combinatorios (inhibidor+células CAR19);
- la molécula CAR-CD19 de la Reivindicación 3 debe ser reclamada en la reivindicación independiente, ya que se refiere a una característica técnica esencial del método reclamado;
- las Reivindicaciones 5 y 7 no se encuentran soportadas de manera apropiada en el Capítulo Descriptivo, ya que el único ensayo *in vitro* ilustrado en los ejemplos comprende poner en contacto las células CAR-CD19 con ibrutinib (inhibidor BTK), en donde dicho compuesto es añadido en cada pasaje celular, es decir, se encuentra incluido permanentemente en el cultivo desde su adición y no se ilustran otro tipo de compuestos como inhibidores BTK (párrafo [00924]);

- la Reivindicación 8 no es concisa ya que se refiere a un método para preparar células CAR, en donde la población de células comprende células cancerosas. Sin embargo, los ejemplos en el Capítulo Descriptivo solo ilustran ensayos de expresión usando la línea celular HEK293F (párrafo [00753]);
- las Reivindicaciones 9, 10 y 75 no son claras debido a que incluyen las expresiones “*el inhibidor de BTK inhibe un BTK en las células cancerosas*”, “*que comprende además la depleción de células T reguladoras (...)*” o “*que aumenta el número de células efectoras inmunitarias PDI (...)*”, las cuales son consideradas como resultados a alcanzar, incluyendo cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin;
- las Reivindicaciones 11 a 18 no son claras debido a que se refieren a una mezcla de reacción, pero es imposible determinar si esto se refiere a un producto a un proceso. En el caso que dichas reivindicaciones se refieran a un producto, estas deben ser modificadas para reclamar un producto de manera similar a la composición de la Reivindicación 19, pero definiendo sus características estructurales esenciales apropiadamente, es decir, ingredientes y proporciones de los mismos. Adicionalmente, en los ejemplos solo se evalúan *in vitro* células CART19 con un inhibidor BTK ibrutinib (párrafo [00924]), por lo que la Examinadora solicita restringir las Reivindicaciones 11 a 19 a una generalización razonable de los productos desarrollados y ensayados, incluyendo los inhibidores definidos por sus nombres químicos, las secuencias de las moléculas CAR o las secuencias de los ácidos nucleicos que las codifican y las líneas celulares empleadas;
- la Reivindicación 19 no es clara ya que contiene la expresión “*por ejemplo*”, la cual se refiere a una característica opcional y no define apropiadamente la materia reclamada;
- la Reivindicación 76 no se encuentra soportada de manera apropiada en el Capítulo Descriptivo, ya que el único ensayo que incluye inhibidores mTOR en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, se refiere al tratamiento de ratones y ancianos con rampamicina para la evaluación de su efecto en la inmunosenescencia que claramente corresponde a un método de tratamiento terapéutico no susceptible de patentabilidad (página 337, Ejemplo 12).

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora acerca de las modificaciones realizadas en Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde se eliminan las Reivindicaciones 3, 12, 20 a 24, 26 a 28, 49 a 53, 56 a 60, 63, 64, 66, 69 a 72, 76 y 77, la

expresión “*por ejemplo*” y toda referencia a materia no patentable. Por lo tanto, considero superada cualquier objeción de la Examinadora al respecto.

ii) Ahora bien, con respecto a la supuesta falta de soporte del método reclamado en la presente invención, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, dado que el Capítulo Descriptivo contiene soporte adecuado para el paso de poner en contacto la célula o la población de células con un inhibidor de BTK, tal como se reclama en la presente invención. En particular, el Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo, demuestra claramente, en forma de un ejemplo de trabajo, el uso de células obtenidas de sujetos que han sido previamente tratados con un inhibidor BTK en la fabricación de una población de células que expresan CAR19. Por lo tanto, el método reclamado en la Reivindicación 1 y sus dependientes se encuentra debidamente soportado por el Capítulo Descriptivo.

iii) Por otra parte, con respecto a la supuesta falta de soporte de la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), difiero nuevamente de la opinión de la Examinadora, ya que contrario a los comentarios de la Examinadora en el punto 4 de la página 5 del Examen de fondo, acerca del contacto constante de las células que expresan CAR19 con un inhibidor de BTK, el párrafo [00946] del Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo, provee soporte para un periodo corto de incubación, por ejemplo de 30 minutos, de las células con el inhibidor de BTK. Por lo tanto, la nueva Reivindicación 4 se encuentra soportada por el Capítulo Descriptivo.

iv) Adicionalmente, con respecto a las objeciones acerca de las nuevas Reivindicaciones 6 y 8 (antiguas Reivindicaciones 7 y 8), me permito señalar que que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, 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. 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.

Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, que en este caso corresponde los métodos de fabricación de una célula o población de células que expresan CAR19, que comprende poner en contacto las células con un inhibidor BTK e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en dichas células. De esta manera, basado en las enseñanzas del Capítulo Descriptivo, una persona medianamente versada en la materia, podría usar cualquier inhibidor de BTK, por ejemplo, un inhibidor de BTK como el reclamado en las Reivindicaciones 6 y 8, en el método de la presente invención, por lo que no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Por lo tanto, no debería ser obligatorio limitar exclusivamente a los ejemplos, ya que además de resultar en una restricción injusta restringir el alcance de la invención, tal limitación incluiría características no esenciales en la materia reclamada, lo que permitiría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante mediante modificaciones no esenciales, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. De esta manera, el concepto inventivo de la presente invención abarca los inhibidores de BTK enumerados en las nuevas Reivindicaciones 6 y 8.

v) En cuanto a los resultados a alcanzar de las nuevas Reivindicaciones 9 y 13 (antiguas Reivindicaciones 9 y 10), me permito resaltar que éstos 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 Reivindicaciones 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 un molécula CAR19 dentro de la célula, los resultados a alcanzar reclamados en las nuevas Reivindicaciones 9 y 13 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, la persona medianamente versada en la materia entendería sin mayor dificultad que las

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

Reivindicaciones 9 y 13, corresponden a modalidades preferidas del método de fabricación reclamado en la Reivindicación 1, es decir, con sus características estructurales definidas, el cual logra ciertos resultados.

vi) Por último, con respecto a las nuevas Reivindicaciones 18 a 25, dirigidas a una mezcla de reacción que comprende la población de células inmunes efectoras, un inhibidor BTK y una molécula CAR19 o un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19, me permito aclarar que estas se refieren a composiciones intermedias producidas por los métodos reclamados. Particularmente, dichas reivindicaciones se refieren a las mezclas de reacción producidas cuando una población de células, por ejemplo, una población de células inmunes, se pone en contacto con un inhibidor BTK y un ácido nucleico que codifica CAR19. Por lo cual considero, que dichas reivindicaciones se refieren a un producto definido por sus características estructurales de manera clara, superando así las objeciones al respecto.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de “*Natural expression of the CD19 antigen impacts the long-term engraftment but not antitumor activity of CD19-specific engineered T cells*”³ (D1) y “*Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors*”⁴ (D2).

Particularmente, la Examinadora considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que revela un método de fabricación de líneas celulares que producen CAR que comprende la transducción de células 294T con un vector retroviral pMP71.tCD34.2a.amCD19 para expresar CARCD19 en células T (página 1886, columna izquierda, párrafo [4]). La diferencia entre D1 y la presente invención es que el método en la presente invención comprende el paso de poner en contacto la célula o la población de células con un inhibidor de quinasas seleccionado de un inhibidor de BTK, un inhibidor de CDK, un inhibidor de mTOR y un inhibidor de MNK.

³ Cheadle EJ, 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(4), p. 1885-96.

⁴ Kharfan-Dabaja MA, et al. 2013. Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors. *Leukemia*, 1(11), p. 1-11.

Sin embargo, el efecto derivado de dicha diferencia no es claro, ya que el Capítulo Descriptivo solo provee soporte para el método de fabricación de células que expresan CAR19 que comprende los nucleótidos de la Tabla 3, en donde dicho método no comprende ningún paso previo de tratar las células CAR con inhibidores. Adicionalmente, la Examinadora señala nuevamente que, el paso de tratar *in vitro* las células con inhibidores solo se encuentra asociado con la determinación de tolerancia de las células CART19 al inhibidor BTK ibrutinib, buscando además evaluar sus uso en tratamiento combinatorios (inhibidor + células CA19). De esta manera, la Examinadora señala que el problema a ser resuelto por la presente invención se puede formular de la siguiente manera: *“cómo modificar el método para producir células TCAR conocido en D1 para obtener un método alternativo que comprenda un paso de contactar las células con un inhibidor de quinasas”*.

Sin embargo, D2 ya revelaba un método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR específica para CD-19 o CD-20 que comprende tratar la célula con inhibidores BTK, HTC y anticuerpos monoclonales (página 5, columna izquierda, párrafo [1]) y luego introducir un mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR (página 4, columna izquierda., párrafo [4]). Adicionalmente, D2 enseña que los inhibidores más promisorios de BTK, como ibrutinib, interrumpen el microambiente del tumor, incrementando la citotoxicidad, lo cual es una estrategia promisorio para añadir valor a las terapias convencionales (página 8, columna izquierda, párrafo [4]). Asimismo, D2 menciona que dicha terapia específica para CD-19, reduce la expansión de de las células de leucemia linfocítica crónica (CLL) y en algunos casos remite la enfermedad en términos de años (página 4, columna izquierda, párrafo [6]), en donde la terapia celular CAR puede ser útil en el tratamiento subsecuente con quimioterapia, HCT, anticuerpos monoclonales o inhibidores de BTK (página 5, columna izquierda, párrafo [1]).

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia hubiera incluido un paso de tratar las células con un inhibidor BTK como se revela en D2, en el método D1, llegando de manera obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 1. Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes 2 a 19, 75 y 76 no reclaman ninguna característica inventiva, carecen también de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, en respuesta a las objeciones de la Examinadora en cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial 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 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. Adicionalmente, la invención se encuentra dirigida a una composición y una mezcla de reacción que comprende dicha célula que expresa CAR19 y un inhibidor BTK.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁵.

La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“**un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”.*

La Examinadora considera a D1 como el arte previo más cercano, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención, el cual revela los efectos de la expresión natural del antígeno CD19 en la actividad y el injerto de un CAR CD19 (ver título y resumen de D1).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

De acuerdo con lo anterior, D1 no revela, enseña o incluso sugiere un método de fabricación, mezcla de reacción o composición que comprende una célula que expresa CAR19 y un inhibidor BTK.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En cuanto al efecto técnico, me permito llamar la atención de la Examinadora a los resultados descritos en el Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo, en donde el inhibidor BTK no afecta negativamente la eficiencia de transducción de una constructo lentiviral CAR19 en células previamente tratadas con un inhibidor BTK, tal como se puede observar en la Figura 21 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, el tratamiento con ibrutinib tampoco afecta la proliferación de células CAR19 (Figura 22) o la citotoxicidad de CAR19 (Figura 23).

De esta manera, los resultados mencionados anteriormente son particularmente sorprendentes e inesperados ya que en *“en células CLL, ibrutinib promueve la muerte celular programada e inhibe la migración y adhesión de células tumorales”* (ver párrafo [00945] del Capítulo Descriptivo).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*

Por lo tanto, el problema técnico planteado por la Examinadora no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados en el Ejemplo 9, tal y como se puede evidenciar a continuación:

“cómo modificar el método para producir células TCAR conocido en D1 para obtener un método alternativo que comprenda un paso de contactar las células con un inhibidor de quinasas”.

Adicionalmente, el MAP establece que *“se debe definir el problema técnico sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”*⁶, sin embargo, la Examinador señala dentro del problema técnico *“que comprenda un paso de contactar las células con un inhibidor de quinasas”*, por lo tanto, además de que en su formulación del

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1

problema técnico no se incluyen los efectos técnicos de la invención, se incluye parte de la posible solución, lo que evidencia un análisis en retrospectiva.

Así entonces, me permito definir el problema técnico a solucionar como sigue: *¿cómo modificar el método para producir células CAR19 conocido en D1 para obtener un método que no afecte negativamente la eficiencia de transducción de un constructo lentiviral CAR19, la proliferación de células CAR19 o la citotoxicidad de las mismas?*

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Ahora bien, con respecto a D2, este se refiere a una revisión de diferentes enfoques de la terapia en contra de CLL (ver el título y resumen de D2). Sin embargo, D2 no revela la combinación de pasos del método de fabricación o las componentes específicos de la composición reclamados en la presente invención. En particular, un método de fabricación, mezcla de reacción o composición que comprende una célula que expresa CAR19 y un inhibidor BTK.

De hecho, contrario a la opinión de la Examinadora, ninguno de los documentos D1 o D2 por si mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D2 no hubiera estado motivada a combinar la molecular de CAR de D1 con el inhibidor BTK de D2 en un método de fabricación, una mezcla de reacción o una composición, tal y como se reclama en la presente invención.

Sin perjuicio de lo anterior, es relevante mencionar que el análisis de nivel inventivo debe ser basado en si la presente invención es obviamente derivada de dicho arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente no es el presente caso. Siendo lo anterior, 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 de ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “versión mejorada”. Particularmente, las diferencias estructurales del método de fabricación, mezcla de reacción o composición reclamadas, 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 las características reclamadas. Por lo tanto, la materia reclamada en la presente invención es inventiva *per se*.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, 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 documentos**⁷. 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**”⁸ (énfasis fuera del texto). Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁹.

En el presente caso, el método de fabricación, la mezcla de reacción y la composición reclamados en la presente invención no podrían ser predichos con base en los documentos citados ya que las características estructurales del método de fabricación, la mezcla de reacción y la composición no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado y los efectos derivados de las diferencias estructurales entre la presente invención, D1 y D2, tal como se explicó anteriormente, son sorprendentes y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo 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 examen.
- Pago por concepto de 52 reivindicaciones