

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. 5782, NOTIFICADO EL 04 DE JULIO DEL 2019
(CUARTO 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 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 10 de Junio de 2019. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la expresión “se añade en cualquiera de las siguientes” en la Reivindicación 4;
- se agrega el término “*in vitro*” en las Reivindicación 1 y 7, lo cual tiene soporte en los párrafos, [0041], [0341], [00434], [00528], [00529], [00530] del Capítulo Descriptivo;

- se agrega la expresión “la célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes se pone en contacto con” en la Reivindicación 4 y 23, lo cual tiene soporte en los párrafos [0097], [00101] del Capítulo Descriptivo;
- se cambia la expresión “en donde el método comprende además” por “el cual comprende” en la Reivindicación 23.

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- El Despacho señala que la Reivindicación 4 no es patentable porque los pasos (i), (ii), (iii) y (v) mencionados en el Capítulo Reivindicatorio comprenden tratamientos posteriores a la transducción o la estimulación que no se relacionan con la producción de células CAR CD19, ya que dichas células ya han sido obtenidas, y que las células CD19 CAR están sometidas a una administración sucesivas de compuestos estimulantes e inhibidores dentro de un sujeto lo que correspondería implícitamente a un método de tratamiento terapéutico que se considera materia no patentable.

b- En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en la Reivindicación 1 como señalé en el punto 1 del presente memorial, donde se especifica en el preámbulo de dicha reivindicación que la materia reclamada en la presente invención corresponde a un método *in vitro*, por lo que una persona medianamente versada en la materia comprendería con claridad que las reivindicaciones versan sobre procesos que no son llevados a cabo en un sujeto. Así, por su relación de dependencia, la Reivindicación 4 también versa sobre un proceso *in vitro*.

Asimismo, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en la Reivindicación 4, como señalé en el punto 1 del presente memorial. Así, la Reivindicación 4 ahora especifica que la célula o población celular se pone en contacto con el inhibidor BTK *in vitro* en 5 escenarios diferentes, como lo señala el párrafo [00527] del Capítulo Descriptivo. Es decir, para la persona medianamente versada en la materia resultaría claro que los pasos enumerados en la Reivindicación 4 no son necesariamente secuenciales, ni relacionados entre ellos, y en su lugar se hace una elección entre las opciones presentadas.

De otra parte, quiero resaltar que en el Capítulo Descriptivo se hace referencia a varios ejemplos donde se ilustra claramente que el paso de introducción mencionado puede ocurrir

in vitro en diferentes momentos, incluso después del paso de introducción mencionado en la Reivindicación 1. Específicamente, el Ejemplo 8 (párrafo [00924]) menciona que el momento de poner en contacto el grupo de células efectoras inmunes, que en el presente ejemplo corresponden a células mononucleares de sangre periférica (PBMC), se realiza posterior al aislamiento de las mismas de un donante sano normal con un constructo lentiviral anti-CD19 CAR, para luego ser cultivadas *in vitro* con diferentes concentraciones del inhibidor BTK (ibrutinib) (10nM, 100nM, and 1000 nM ibrutinib). A su vez, en el Ejemplo 9 (párrafo [00926]) las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se obtuvieron mediante aféresis para después ser incubadas *in vitro* con 5 µM del inhibidor BTK (ibrutinib) durante 30 minutos para luego ser transdujidas con construcciones lentivirales que contenían CAR19 para generar células T CART19.

Así mismo, me permito señalar respetuosamente que las formas descritas de evaluar la proliferación celular de CART19 mediado por el ibrutinib (inhibidor de quinasa empleado en la presente invención) son evaluadas con metodologías de análisis *in vitro* y de ninguna forma podría cuantificarse este crecimiento dentro de un sujeto, lo cual tiene soporte en el párrafo [0093] del Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo comprende varios ejemplos donde las células son tomadas de un donante sano normal y fueron trasducidas con lentivirus, provocando que se expandieran en el cultivo durante una cantidad específica de días, con lo cual fueron criopreservadas en FBS para su posterior análisis, tales como la generación de células T CART19 humanizadas en el párrafo [00770], la evaluación de la actividad citolítica, capacidad de proliferación y secreción de citoquinas de células T redirigidas humanizadas CART19 en el párrafo [007751], la generación de células T CART19 humanizadas en el párrafo [00770] y la generación de constructos CAR y células TCAR en el párrafo [00915]. Con lo anterior, resulta claro para la persona medianamente versada en la materia comprendería con claridad que los métodos de producción de la invención son *in vitro* de las células efectoras inmunes discutidas ampliamente en el Capítulo Descriptivo y en el Capítulo Reivindicatorio.

Por todo lo anterior, respetuosamente me permito señalar que la Reivindicación 4 efectivamente hace referencia a materia patentable que cumple con lo establecido en el Artículo 20 de la Decisión 486, dado que resulta claro para la persona medianamente versada en la materia, a partir del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y el Capítulo Descriptivo que la presente invención versa sobre métodos *in vitro*.

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

- las Reivindicaciones 1 y 7 no son claras y no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo, porque hacen referencia a un método para la fabricación de una célula efectora inmune, el cual no se encabeza como “*in vitro*” y en donde de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, su primer paso no incluye las condiciones necesarias para su desarrollo como lo son los tiempos del tratamiento y la concentración del inhibidor;
- las Reivindicaciones 1 y 7 son redundantes porque corresponden al mismo método, sin adicionar ninguna característica técnica adicional;
- las Reivindicaciones 23 y 26 a 28, no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo, ya que se refiere a un paso adicional en la fabricación de una célula efectora inmune, al poner en contacto con un agente inhibidor que inhibe una molécula inmune seleccionada entre PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, CEACAM-1, 3-CEACAM, CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160 o 2B4, sin embargo en el Capítulo Descriptivo no se describe ningún método para producir una célula CAR CD19 que comprenda la adición de un agente inhibidor de una molécula inmune; adicional se menciona que según lo divulgado en el Capítulo Descriptivo lo anterior se toma como un método de tratamiento terapéutico, ya que los ensayos que comprenden dicho proceso se realizan *in vivo*.

b- i) En primera instancia quiero llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como mencioné en el numeral 1 del presente escrito, específicamente a las Reivindicaciones 1 y 7, en donde se agregó el término “*in vitro*”.

En relación a la falta de condiciones necesarias para su desarrollo como lo son los tiempos del tratamiento y la concentración del inhibidor, respetuosamente me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un 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.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados al limitar las condiciones necesarias para su desarrollo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a 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. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle a la SIC 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.

Adicionalmente, y simplemente como un ejemplo demostrativo, quiero llamar la atención al Ejemplo 8 (párrafo [0924]) en donde las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) se cultivaron en relación 1:1 de células T que expresan CD4 : CD8 en cultivos con diferentes concentraciones del inhibidor BTK (ibrutinib) (0nM, 10nM, 100nM y 1000 nM), con unos tiempos de control de 0, 5, 6, 7, 9, 10 días. Con lo anterior, quiero señalar que en el Capítulo Descriptivo se mencionan tiempos y concentraciones superiores e inferiores a la señalada por la SIC, por lo que limitar las reivindicaciones como lo señala el Despacho sería una limitación injusta del alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho.

Por lo tanto, la materia reclamada tal y como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es suficiente para que una persona medianamente versada en la materia comprenda con claridad el alcance reivindicado, y reproduzca la invención sin acudir a experimentación adicional excesiva y a partir de la información suministrada por el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos generales del estado de la técnica.

ii) Referente a la ambigüedad de las Reivindicaciones 1 y 7, respetuosamente difiero de la posición del Despacho, ya que, si se detalla cuidadosamente, se podrá constatar que los pasos de los métodos reclamados por ambas reivindicaciones son diferentes. En la Reivindicación 7 se incluye una etapa de proporcionar una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 (una célula o población celular que expresa CAR19), mientras que la Reivindicación 1 incluye un paso de introducción de un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes en condiciones tales que la molécula CAR19 se expresa, en el que el paso de introducción comprende la transducción del ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 en la célula efectora inmune o en la población de células efectoras inmunes.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia comprendería con claridad que la materia reclamada en la Reinducción 1 y la Reivindicación 7 es diferente una de la otra, y no encontraría redundancia al momento de querer reproducir las modalidades reclamadas en la presente invención.

iii) Respecto a la Reivindicación 23, y contrario a las observaciones de la SIC, esta reivindicación hace referencia a un inhibidor de las moléculas inmunes seleccionado entre un grupo específico enunciado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en otras palabras, correspondería **al inhibidor del inhibidor**, diferente a la molécula inhibidora inmune en sí misma, como al parecer es el entendimiento de la Oficina. Para mayor claridad, respetuosamente dirijo la atención del Despacho al Capítulo Descriptivo en el párrafo [0044] en donde se ejemplifica lo anterior, al describir una modalidad en donde se pone en contacto una célula de la población que expresa un CAR con un dominio anti-CD19 y un agente que inhibiera una molécula inmune inhibidora como los ya descritos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, los cuales en la modalidad descrita para este ejemplo pueden ser la totalidad de la molécula o un fragmente del mismo. Es decir cómo se explicó con anterioridad, una molécula que inhibe al inhibidor de la proliferación celular.

A su vez, con relación a la objeción de que esta reivindicación expresa un método de tratamiento, quisiera agregar que la Reivindicación 23, al ser dependiente de la Reivindicación 8, que a su vez depende de las Reivindicaciones 1 a 7, claramente versa

sobre métodos *in vitro*, y no *in vivo* como el Despacho señala. Adicional a esto, y con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada, me permito señalar que la Reivindicación 23 fue modificada para expresar explícitamente que los métodos allí reclamados son *in vitro*, como indiqué en el punto 1 del presente memorial.

iv) 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 Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

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

El Despacho considera que D2 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, dado que es una revisión de las terapias empeladas en leucemia linfocítica crónica (CLL) asociadas a las vías de señalización de las células B, específicamente al uso del inhibidor de la vía de las tirosinas quinasa Ibrutinib en combinación con anticuerpos monoclonales o quimioterapia; también se refiere a las terapias con receptores de antígenos quiméricos que pueden llevar a un tratamiento personalizado que mejora la eficacia y eviten la toxicidad indeseada.

La SIC argumenta que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el método divulgado por D2 radica en que el método de la presente invención comprende un paso de poner en contacto la célula o la población de células con un inhibidor de quinasa de Bruton (BTK), y que las secuencias de nucleótidos codifican un CAR CAD19 que comprende un dominio anti-CD19 con una región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (LC CDR1) de SEQ ID NO: 25, una región determinante de complementariedad 2 de cadena ligera (LC CDR2) de SEQ ID NO: 26, una región determinante de complementariedad 3 de cadena

¹ Chedale 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

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

ligera (LC CDR2) de SEQ ID NO: 27, y una región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 19, una región determinante de complementariedad 2 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 20-23 y una región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 24.

La SIC argumenta que no se evidencia un efecto técnico asociado ya que no se establecen las condiciones específicas asociadas a los parámetros técnicos específicos de tiempo y concentración del inhibidor en las pruebas técnicas *in vitro* para evaluar el efecto del ibrutinb en la producción de células CAR CD19. Adicionalmente, las secuencias de los seis CDR's de la molécula CAR ya que no se mencionan los ácidos nucleicos necesarios para la traducción y obtención de la molécula CAR. Por lo tanto, la SIC define el problema técnico objetivo a resolver con la presente invención como: *“cómo modificar el método para producir células TCAR conocida en D2 para obtener un método alternativo”*

Sin embargo, la SIC argumenta que D1 ya se refiere a un método para la generación de líneas celulares productoras de CAR que comprende transducir con una secuencia de nucleótidos específicos un vector retroviral, lo que permite la expresión de moléculas CAR-CD19 en células T.

A partir de lo anterior, la SIC afirma que la persona medianamente versada en la materia habría incluido el método de generación de líneas celulares productoras de CAR-CD19 divulgada en D1 en el método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR divulgada en D2, obteniendo de manera obvia la materia reclamada en la Reivindicación 1 y por lo tanto esta carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a un método *in vitro* de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19, mediante: poner en contacto la célula efectora inmune o poblaciones de células efectoras inmunes con un inhibidor BTK, que puede ser ibtutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, OMO-4059, CNX-774, ó LFM-A13; y adicionalmente un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes bajo condiciones tales que la molécula de CAR19 se exprese.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones de la SIC relacionadas con la supuesta

falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC³.

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” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).* De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

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 SIC identifica a D2 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la SIC en su análisis, consideraré también a D2 como el arte previo más cercano a la invención.

D2 divulga un método para el desarrollo de una molécula CAR murina mediante el tratamiento con inhibidores de BTK, quimioterapia, HTC y/o anticuerpos monoclonales y la intención de un transgén que codifica las moléculas CAR. Adicionalmente, D2 menciona el inhibidor de BTK inbrutinib como una sustancia capaz de alterar el microambiente tumoral aumentando la citotoxicidad.

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

³ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

Tal como se señaló anteriormente, D2 difiere del método reclamado en tanto este documento no divulga ni enseña un método donde las células o la población de células comprenden un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK), ni revela ninguna de las secuencias de nucleótidos que codifican el CAR CAD19 que comprende el dominio anti-CD19.

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la SIC cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D2 y la presente invención. En este sentido, la presente invención presenta un método *in vitro* para producir una célula que expresa un receptor de antígeno quimérico que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19) que comprende: poner en contacto la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes con un inhibidor de tirosina quinasa (BTK) *in vitro*; y la transducción de un ácido nucleico que codifica una molécula CAR19 en la célula efecto inmune o la población de células efectoras inmunes.

En el Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo se muestra que el inhibidor tirosina quinasa (BTK) no afecta negativamente la eficiencia de transducción de un constructo lentiviral CAR19 en células previamente tratadas con dicho inhibidor, demostrado en la Figura 21 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, el tratamiento con ibrutinib tampoco afecta la proliferación de las células AR19 (Figura 22) o la citotoxicidad de CAR19 (Figura 23).

Con lo anterior, los resultados mencionados son particularmente inesperados ya que, como bien lo señala el Capítulo Descriptivo, “*en células CLL, ibrutinib promueve la muerte celular programada e inhibe la migración y adhesión de células tumorales*” (párrafo [00945] del Capítulo Descriptivo). Así mismo, la administración de terapias CAR descritas en el Capítulo Descriptivo, en combinación con los inhibidores de la quinasa, resulta en un efecto beneficioso (Párrafo [00557]).

Adicional a lo anterior, respetuosamente me permito señalar que D2 divulga una revisión de las estrategias empleadas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica destacando las terapias asociadas a la vía de señalización de las células B. Con lo anterior me permito enfatizar que D2 es específico para dicho cáncer, y ofrece diferentes terapias para ello, mientras que la presente invención se utiliza en patologías relacionadas a la expresión de CD19 (Párrafo [00557]), tales como y sin limitar a melanoma primario o metastásico, timoma, linfoma, sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, linfoma de no

Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemias, cáncer de útero, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de riñón y adenocarcinomas tales como cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, y similares. (Párrafo [002261]).

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?*”⁴. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente⁵” (énfasis fuera del texto).

Dado que la SIC no consideró todos los efectos técnicos logrados por las composiciones reclamadas, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “cómo *modificar el método para producir células TCAR conocido en D2 para obtener un método alternativo*”.

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: “¿cómo *producir células TCAR selectivas a CD19 para obtener un tratamiento a diversas patologías neoplásicas?*”

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.

i) 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

⁴ Ibídem.

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, me refiero a D1, el cual es un estudio que desarrolla un CAR específico de CD19 de ratón para investigar la eficacia antitumoral contra una línea celular de linfoma de células B singénicas en un contexto de células B huésped CD19⁺ normales, por lo que éste no divulga poner en contacto la célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes con un inhibidor BTK *in vitro*.

De esta manera, ni D2 ni D1, solos o en combinación, sugieren poner en contacto una población de células efectoras inmunes que expresa un CAR que se une a CD19 con un inhibidor de BTK que comprende, por ejemplo, ibrutinib. De hecho, D2 sugiere otras combinaciones y D1 ni siquiera menciona los inhibidores de BTK. 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, como se explicó anteriormente.

Contrario a las conclusiones de la SIC, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente el proceso de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por la SIC no divulgan, sugieren o enseñan procesos como las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, 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, lo cual como se demostró anteriormente no sucede en el presente caso.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable 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, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues las composiciones y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichas composiciones.

Salta a la vista que en el momento de la realización del cuarto examen de fondo, el Despacho no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que esta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia la metodología aquí presentada, la cual, como se demostró anteriormente, no existe. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la SIC, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al método de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como

⁶ Ibídem.

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

“**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,... (La SIC) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención” (énfasis fuera del texto). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda sesgada de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que D2 no divulga ni enseña un método donde las células o la población de células comprenden un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK), ni revela ninguna de las secuencias de nucleótidos que codifican el CAR CAD19 que comprende el dominio anti-CD19 es más, lo divulgado en D2 corresponde a una revisión de las terapias empujadas en leucemia linfocítica crónica (CLL) asociadas a las vías de señalización de las células B, sin proporcionar sugerencias que motiven a la persona medianamente versada en la materia a elegir las características específicas reclamadas en la presente invención.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, 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, lo cual como se demostró anteriormente no sucede en el presente caso.

En conclusión, 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 los métodos aquí reclamadas o sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la SIC en su cuarto examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y 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

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Cuarto Examen de Fondo)

1. Un método de fabricación *in vitro* para hacer una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19), que comprende:

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

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

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

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

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

4. El método de fabricación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes se pone en contacto con el inhibidor de BTK:

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

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

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

7. Un método de fabricación *in vitro* para hacer una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19) *in vitro*, que comprende:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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