

P- 2021/13562

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **NC2021/0007362**

Solicitud de patente a nombre de **IOVANCE BIOTHERAPEUTICS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad IOVANCE BIOTHERAPEUTICS, INC, domiciliado en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de referencia, en respuesta al oficio N° **10750** notificado electrónicamente el 10 de julio de 2025, relativo a los requisitos sustantivos de la solicitud, respetuosamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de cuarenta y dos (42) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 12 de marzo de 2024. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se eliminó el término "sensibilización" del capítulo reivindicatorio.
- 1.2 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:
 - 1.2.1 Reemplazar la expresión "1 a 7/8 días" por "1 a 7 u 8 días".
 - 1.2.2 Eliminar el término "aproximadamente".
 - 1.2.3 Aclarar que "*la segunda población de TILs es mayor en número total*".
 - 1.2.4 Corregir el error tipográfico de la etapa (c) de manera que referencie la etapa (b).
 - 1.2.5 Separar la característica que la muestra de TILs es obtenida de un tumor de manera que ahora es la nueva reivindicación 2.

- 1.2.6 Eliminar las expresiones *"en donde la primera expansión se realiza en un recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases"* y *"en donde el número de APCs añadidas en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APCs añadidas en la etapa (b)"*.
- 1.3 Se eliminaron las reivindicaciones 2, 5, 6, 8 a 10, 18 y 31 a 63. Además, se ajustó la numeración del documento.
- 1.4 Se modificó la reivindicación 3 con el fin de:
- 1.4.1 Eliminar la expresión *"en donde en la etapa (b) el medio de cultivo celular comprende además células presentadoras de antígeno (APCs)"*.
- 1.4.2 Aclarar que el número de APCs es un número total de APCs.
- 1.4.3 Corregir la referencia de las etapas.
- 1.5 Se modificó la reivindicación 4 con el fin de restringir la caracterización únicamente a que la primera y segunda expansión se realizan en un recipiente con superficie permeable.
- 1.6 Se modificó la antigua reivindicación 7 (nueva reivindicación 5), con el fin de:
- 1.6.1 Aclarar que el número de APCs es el número total de APCs.
- 1.6.2 Eliminar el término *"aproximadamente"*.
- 1.6.3 Eliminar la caracterización opcional.
- 1.7 Se incluyó la nueva reivindicación 6 con el fin de reclamar el paso adicional del método de transferir la población terapéutica recolectada de TIL a una bolsa de infusión. Dicha reivindicación se sustenta en la página 7 de la descripción.
- 1.8 Se incluyó la nueva reivindicación 7 con el fin de reclamar que la bolsa de infusión que contiene HypoThermosol. Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 27.
- 1.9 Se incluyó la reivindicación 8 con el fin de reclamar un paso de crioconservación de la población de TILs en el método. Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 20.

- 1.10 Se incluyó la reivindicación 9, con el fin de reclamar un paso de crioconservación de la bolsa de infusión en el método. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 12 y 262 de la descripción.
- 1.11 Se incluyó la reivindicación 10, con el fin de reclamar la proporción de población de TIL recolectada y medio de crioconservación. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 12 y 262 de la descripción
- 1.12 Se incluyó la reivindicación 11, con el fin de reclamar que crioconservación comprende dimetilsulfóxido (DMSO). Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 13, 20, 56 y 247 de la descripción.
- 1.13 Se incluyó la reivindicación 12, con el fin de reclamar que el medio de crioconservación comprende entre un 7 % y un 10 % de DMSO. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 13, 20, 56 y 247 de la descripción.
- 1.14 Se incluyó la reivindicación 13, con el fin de reclamar el periodo de máximo 16 días para llevar expansión y crioconservación. Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 31.
- 1.15 Se modificó la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 14) con el fin de eliminar la parte opcional de la caracterización.
- 1.16 Se incluyó la nueva reivindicación 15 con el fin de aclarar la cantidad de contenedores separados que comprende la pluralidad a la que hace referencia el método. Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 11.
- 1.17 Se modificó la antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 16) con el fin de eliminar la parte opcional de la caracterización.
- 1.18 Se modificó la antigua reivindicación 13 (nueva reivindicación 17) con el fin de eliminar la expresión relacionada al medio de cultivo celular.

- 1.19 Se modificó la antigua reivindicación 14 (nueva reivindicación 18) con el fin de eliminar la caracterización opcional y el término "*aproximadamente*".
- 1.20 Se modificó la antigua reivindicación 15 (nueva reivindicación 19) con el fin de restringir la caracterización únicamente a los tamaños de los recipientes.
- 1.21 Se modificó la antigua reivindicación 16 (nueva reivindicación 20) con el fin de eliminar la caracterización opcional y el término "*aproximadamente*".
- 1.22 Se modificó la antigua reivindicación 17 (nueva reivindicación 21) con el fin de eliminar la parte opcional de la caracterización.
- 1.23 Se modificó la antigua reivindicación 19 (nueva reivindicación 22) con el fin de eliminar la caracterización opcional, el término "*aproximadamente*" y la característica relativa al medio de cultivo.
- 1.24 Se modificó la antigua reivindicación 20 (nueva reivindicación 23) con el fin de restringir el alcance únicamente a la etapa en que el cultivo celular se suplementa con IL-2 adicional.
- 1.25 Se modificó la antigua reivindicación 21 con el fin de dividirla en las nuevas reivindicaciones 24 y 25.
- 1.26 Se modificó la antigua reivindicación 22 (nueva reivindicación 26) con el fin de eliminar el término "*aproximadamente*".
- 1.27 Se modificó la antigua reivindicación 23 con el fin de dividirla en las nuevas reivindicaciones 27 y 28.
- 1.28 Se modificó la antigua reivindicación 24 (nueva reivindicación 29) con el fin de eliminar la caracterización opcional y el término "*aproximadamente*".

- 1.29 Se incluyó la nueva reivindicación 30 con el fin de reclamar la masa total de los fragmentos de tumor. Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 24.
- 1.30 Se modificó la antigua reivindicación 26 (nueva reivindicación 32) con el fin de eliminar la caracterización opcional y el término “aproximadamente”.
- 1.31 Se modificó la antigua reivindicación 29 con el fin de dividirla en las nuevas reivindicaciones 33 y 34. Además se eliminó la caracterización opcional.
- 1.32 Se modificó la antigua reivindicación 30 (nueva reivindicación 35) con el fin de eliminar la referencia a que cada etapa se da en un periodo de 7 días y resumir la redacción del grupo de tiempos que toman las etapas de la primera expansión.
- 1.33 Se incluyó la nueva reivindicación 36 con el fin de reclamar el número total de APC añadidos en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APC añadidos en la primera expansión. Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 51 y en la pagina 328 de la descripción.
- 1.34 Se incluyó la reivindicación 37 con el fin de reclamar que la primera población de TIL se obtiene de un tumor y se cultiva en un primer medio de cultivo celular que comprende IL-2 durante 3 días. Dicha reivindicación se sustenta en Dicha reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 52 y en la página 328 de la descripción.
- 1.35 Se incluyó la reivindicación 38 con el fin de reclamar la población terapéutica recolectada comprende entre $2,3 \times 10^{10}$ y $13,7 \times 10^{10}$ células TIL. Dicha reivindicación se sustenta en las páginas 253, 254 y 300 de la descripción.
- 1.36 Se incluyó la reivindicación 39 con el fin de reclamar que la tercera población de TILs tiene una mayor eficacia, una mayor producción y/o una mayor policlonalidad. Dicha reivindicación se sustenta en la página 300 de la descripción.

- 1.37 Se incluyó la reivindicación 40 con el fin de reclamar que la tercera población de TILs tiene una y cinco veces más producción de interferón gamma en comparación con los TIL preparados mediante un proceso de más de 18 días. Dicha reivindicación se sustenta en la página 300 de la descripción.
- 1.38 Se incluyó la reivindicación 41 con el fin de reclamar que la tercera población de TIL en la etapa de la segunda expansión rápida muestran una mayor expresión de CD8 y CD28. Dicha reivindicación se sustenta en la página 300 de la descripción.
- 1.39 Se incluyó la reivindicación 42 con el fin de reclamar que la primera población de TIL se obtiene de biopsias pequeñas, biopsias con aguja gruesa o biopsias con aguja fina. Dicha reivindicación se sustenta en la página 328 de la descripción y en los ejemplos 14 y 15.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que, si el examinador considera que aún existen motivos que impidan la concesión de la solicitud, proceda a emitir un nuevo examen de patentabilidad, para lo cual se anexa el respectivo pago de nuevo examen.

3. No es una invención

Objeción del examinador:

Desde la perspectiva del Examinador, y con fundamento en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, las reivindicaciones 32 y 33 no constituyen una invención, ya que su objeto carece de características técnicas o estructurales que permitan distinguir los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) de los conocidos en la naturaleza. En particular, se observa que la reivindicación 32, aunque redactada como una composición, se limita a definir una población de TILs sin aportar elementos concretos que la diferencien de poblaciones naturales. Asimismo, la reivindicación 33 define la población de TILs únicamente en función del método de obtención, sin incluir rasgos estructurales que permitan identificarla como distinta de la natural. Adicionalmente, el Examinador resalta que la referencia en la reivindicación 32 a *"una población terapéutica de TILs cosechada en el paso de cosecha del método de la reivindicación 31"* constituye nuevamente una caracterización basada exclusivamente en el proceso de preparación, sin que se aporten atributos técnicos que la distingan de poblaciones naturales.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el propósito de facilitar la continuidad del procedimiento, se ha decidido eliminar las reivindicaciones 32 y 33 del capítulo reivindicatorio. En consecuencia, se solicita amablemente considerar superada la objeción planteada.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 4.1** Desde la perspectiva del Examinador, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de concisión, ya que contiene múltiples reivindicaciones independientes

que describen esencialmente el mismo método de expansión de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs). En particular, las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5 se estructuran en dos etapas de expansión (inicial y rápida) con el uso de IL-2, OKT-3 y APCs, diferenciándose únicamente en aspectos accesorios como la forma de obtención de la primera población, la inclusión opcional de componentes o la referencia al tipo de recipiente. Estas variaciones no justifican la existencia de reivindicaciones independientes paralelas, por lo que la redacción resulta redundante y excesiva, dificultando la comprensión del verdadero alcance de la protección solicitada.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, desea destacar que, dadas las modificaciones al capítulo reivindicatorio, la única reivindicación que describe el método in vitro para expandir TILs, incluyendo los pasos y condiciones que constituyen sus características técnicas esenciales, es la reivindicación 1. Las reivindicaciones 2 a 42 son dependientes de esta o de reivindicaciones anteriores. En consecuencia, el capítulo reivindicatorio ha sido consolidado, por lo que se solicita amablemente al examinador considerar superada la objeción planteada.

- 4.2.** En cuanto a la reivindicación 1, el Examinador considera que no es clara, concisa ni está debidamente sustentada. Esto se debe al uso del término "sensibilización" sin definir ni explicar su función técnica, a la expresión ambigua "un primer período de aproximadamente 1 a 7/8 días", a repeticiones innecesarias que afectan la concisión, y a la exigencia de que la cantidad de APCs en la segunda expansión sea al menos el doble respecto a la primera, sin sustento en la descripción. Además, se omiten elementos esenciales como el tipo de APCs, y se identifica un error tipográfico en la referencia a la etapa "(c)" que debería ser "(b)".

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, únicamente con el fin de contribuir a la continuidad del proceso, se ha decidido eliminar el término "sensibilización" del capítulo reivindicatorio. Respecto a la duración del primer período de expansión, consideramos que el examinador ha adoptado una postura particularmente estricta, ya que una persona versada en la materia entendería que dicho período puede extenderse entre 1 y 7 u 8 días. Sin embargo, con el objetivo de avanzar en el examen, se ha modificado la reivindicación 1 para que la redacción refleje claramente que este período corresponde a un rango de 1 a 7 u 8 días.

En relación con la objeción sobre la segunda fase de expansión, que incluye el doble de células presentadoras de antígenos (APC), consideramos que este aspecto está debidamente respaldado en la descripción (véanse los párrafos [00508]–[00108] y [00689]). Es importante resaltar que el examinador no puede limitar su interpretación únicamente a ciertas realizaciones, sino que debe considerar la divulgación en su conjunto, conforme al Artículo 51 de la Decisión 486:

"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y, en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas."

Esto se ve reforzado por la Guía de Examen de Patentabilidad (2022, p. 42), la cual establece:

"La presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta."

Finalmente, atendiendo a la sugerencia del examinador, se ha corregido la etapa (c) para que haga referencia explícita a la etapa (b). En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

4.3. Respecto a la reivindicación 2, el Examinador señala que no es clara ni está sustentada, pues omite características técnicas esenciales. A diferencia de la reivindicación 1, no especifica que la segunda expansión rápida se realice en un recipiente con superficie permeable a gases, lo que genera incertidumbre sobre si dicha característica es esencial. Además, la redacción *"IL-2, OKT-3 y, que comprende células presentadoras de antígeno (APCs)"* resulta ambigua, pues no queda claro si las APCs son un componente adicional o forman parte del medio. Tampoco se incluyen parámetros cuantitativos o funcionales sobre la proporción de APCs, a pesar de que en la descripción se discuten rangos y efectos concretos.

En este sentido, se desea aclarar que la antigua reivindicación 2 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. No obstante, se resalta que, atendiendo a su observación, la reivindicación independiente 1 no incluye entre sus características que la segunda expansión rápida se lleva a cabo en un recipiente que comprende una segunda área de

superficie permeable a los gases, ya que dicha característica no es esencial, razón por la cual se reclama en la reivindicación dependiente 4.

Adicionalmente, la redacción de la nueva reivindicación 1 establece que dicha expansión se realiza en un medio de cultivo celular que contiene IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs).

En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la objeción planteada.

4.4. En la reivindicación 3, el examinador afirma que el objeto tampoco es claro, ya que se hace referencia a la etapa (c) como si involucrara un medio de cultivo con APCs, cuando en la reivindicación 2 dicha etapa corresponde únicamente a la cosecha. Esto genera confusión en la interpretación del método. Asimismo, la comparación del número de APCs entre etapas se plantea de forma ambigua, sin especificar rangos ni criterios técnicos claros.

Con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, el solicitante ha decidido atender a las sugerencias del examinador y corregir las referencias de las etapas en la reivindicación 3 de manera que concuerden con la materia reclama en la reivindicación 1 de la cual depende. En ese sentido amablemente se solicita dar por superada la presente objeción.

4.5. Sobre la reivindicación 4, el Examinador indica que no es clara, concisa ni está sustentada, pues contiene repeticiones innecesarias y una redacción confusa. Además, menciona el uso de "*APCs adicionales*" sin sustentar cantidades o condiciones técnicas que justifiquen su inclusión.

En este sentido se desea resaltar que la redacción de la reivindicación 4 se restringió, eliminado de su caracterización expresiones que el examinador considero ambiguas y limitándose únicamente a caracterizar el recipiente de la primera expansión. En ese sentido amablemente se solicita dar por superada la presente objeción.

4.6. En relación con la reivindicación 5, el examinador considera que no es clara ni tiene soporte, ya que introduce componentes opcionales como OKT-3 y APCs sin establecer si son esenciales o prescindibles ni vincular su inclusión con efectos técnicos concretos descritos.

Sin estar de acuerdo con la objeción planteada, pero con el fin de facilitar la continuidad del proceso, el solicitante ha decidido eliminar la antigua reivindicación 5. En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

- 4.7.** El examinador afirma que la reivindicación 6 tampoco es clara ni está sustentada, dado que establece que el número de APCs en la segunda etapa es mayor que en la primera, sin definir si se refiere a cantidad total, concentración o densidad, ni aportar un rango cuantitativo.

En este sentido, el solicitante manifiesta su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de dar continuidad al proceso, se ha eliminado la reivindicación 6 del capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, se desea resaltar que, conforme a lo señalado por el examinador, la referencia al número de células presentadoras de antígeno (APCs) corresponde al número total de dichas células. Esta aclaración se ha incorporado de manera consistente a lo largo del capítulo reivindicatorio, tal como fue sugerido. En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la objeción planteada.

- 4.8.** Respecto a la reivindicación 7, el examinador observa falta de claridad y concisión porque incluye múltiples intervalos de proporción entre el número de APCs en las etapas de expansión, sin especificar jerarquía ni relación entre ellos. La superposición de intervalos genera redundancia y dificulta delimitar el alcance.

En este sentido, se desea resaltar que la reivindicación 7 fue modificada de manera que la nueva reivindicación 5 no contiene términos imprecisos. En su lugar, se han incluido las relaciones de incremento en la expansión de la población de células TILs entre la primera y la segunda fase, conforme a las modalidades del método divulgadas en la descripción. Por lo tanto, se solicita amablemente al examinador considerar superada la objeción planteada.

- 4.9.** El examinador afirma que la reivindicación 8 carece de claridad y sustento, ya que establece intervalos de cantidades de APCs por cm² que abarcan posibilidades no exploradas ni demostradas por el solicitante.

En este sentido, se desea resaltar que dicha reivindicación ya no forma parte del capítulo reivindicatorio. No obstante, es importante destacar que el sustento de la reivindicación

en la descripción debe evaluarse considerando la divulgación en su conjunto, y no únicamente las realizaciones ejemplificadas.

Al respecto, la modalidad reclamada en la página 153 proporciona una base adecuada para los rangos relativos al número de células presentadoras de antígeno (APCs) suministradas exógenamente durante la primera fase de expansión. En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la primera objeción.

4.10. El examinador también considera que la reivindicación 10 no está suficientemente sustentada, pues presenta múltiples relaciones numéricas entre poblaciones de TILs (1,5:1 a 100:1) que abarcan un rango excesivo sin respaldo en la descripción.

De manera similar, la reivindicación 10 ya no forma parte del capítulo reivindicatorio. No obstante, se desea destacar que entre las páginas 290 y 291 se encuentra el sustento correspondiente al número promedio de capas de células presentadoras de antígeno (APCs) dispuestas en capas durante la etapa (c) de una de las modalidades del método descrito. En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

4.11. La reivindicación 11 también es objetada por el examinador por carecer de soporte técnico al presentar rangos amplios en el número de recipientes (dos a veinte o dos a cuarenta), sin correlación con lo sustentado en la descripción.

Atendiendo la sugerencia del examinador, el solicitante ha decidido amablemente modificar la antigua reivindicación 11, ahora nueva reivindicación 14, con el fin de eliminar la caracterización opcional que incluía términos amplios respecto al número de recipientes comprendidos en la pluralidad en la que se distribuyen los fragmentos de tumor.

Adicionalmente, se ha incorporado la nueva reivindicación 15 como reivindicación dependiente, la cual especifica que dicha pluralidad comprende al menos dos recipientes separados. Esta redacción parte de una generalización razonable de los recipientes contemplados en las modalidades del método descritas en la antigua reivindicación 11 y en la página 7, mostrando una correlación directa con la descripción. Por lo tanto, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

- 4.12.** En la reivindicación 12, el examinador observa falta de sustento al incluir relaciones entre cantidad de APCs y superficie de recipiente ($1,5 \times 10^5$ a 5×10^5 APCs/cm²) sin respaldo completo en la descripción.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de dar continuidad al proceso, la antigua reivindicación 12 (ahora reivindicación 16) ha sido modificada para reclamar únicamente que los múltiples fragmentos tumorales se distribuyen en un recipiente único, el cual comprende una primera área de superficie permeable a los gases.

El sustento técnico de esta característica se encuentra en la modalidad descrita en el tercer párrafo de la página 81 de la descripción. Por lo tanto, se solicita amablemente al examinador reconsiderar su opinión y dar por superada la objeción planteada.

- 4.13.** El examinador también objeta reivindicación 13 no es clara ni está sustentada al reivindicar un espesor de 1 a 3 capas de APCs sin que dicho rango aparezca reflejado en la descripción.

De forma similar, considera que la reivindicación 14 carece de soporte, pues incluye un rango de 1 a 5 capas celulares de APCs que no corresponde de manera clara con la descripción.

Así mismo, el examinador afirma que la reivindicación 16 tampoco está sustentada, ya que propone un rango de 1 a 5 capas celulares sobre el fondo del recipiente sin respaldo completo en la descripción.

Finalmente, en relación con las Reivindicaciones 13, 14 y 16 (nuevas reivindicaciones 17 a 19), se observa que la descripción, en particular en las páginas 8, 9, 163 y 164, entre otras, proporciona soporte técnico suficiente para los valores de espesor de la capa APC. En consecuencia, al ajustar las reivindicaciones a los pasajes citados y suprimir expresiones como "*aproximadamente*", se atienden de manera directa las objeciones planteadas por el Examinador y se mejora la claridad del conjunto reivindicatorio.

- 4.14.** El examinador considera que la reivindicación 15 presenta falta de claridad y sustento porque describe distintas configuraciones del recipiente y de la disposición de APCs con múltiples alternativas en un mismo texto, sin respaldo explícito en la descripción.

En ese sentido, sin que ello implique conformidad con la objeción planteada, pero con el propósito de facilitar la continuación del trámite, el solicitante ha modificado la

antigua reivindicación 15 (ahora nueva reivindicación 19), restringiendo la caracterización a una única configuración de los recipientes. Esta característica se sustenta en la página 8, en la cual el segundo recipiente es de mayor tamaño que el primero. En virtud de lo anterior, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

4.17. En la reivindicación 17, el examinador observa que no está sustentada porque combina múltiples características (recipientes permeables a gases, capas de APCs, etc.) sin que dicha combinación esté descrita explícitamente.

Asimismo, el solicitante, atendiendo la sugerencia del Examinador, ha decidido modificar la antigua reivindicación 17 (ahora reivindicación 21), a fin de restringir su alcance únicamente a la caracterización en la cual la segunda expansión rápida se realiza en el mismo recipiente de los recipientes, tal como se describe en la página 9 de la memoria descriptiva. En consecuencia, se solicita respetuosamente considerar superada la objeción planteada.

4.18. La reivindicación 18 también carece de sustento desde la perspectiva del examinador, al describir una configuración de recipientes con superficie permeable y opuesta impermeable con capas de APCs, sin que tal configuración esté revelada de esa forma en la descripción.

Sin estar de acuerdo con la objeción planteada, pero con el fin de facilitar la continuidad del proceso, el solicitante ha decidido eliminar la antigua reivindicación 18. En consecuencia, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

4.19. El Examinador considera que las reivindicaciones 19 a 31 no cumplen con los requisitos de claridad, concisión y sustento, al incluir intervalos amplios, características opcionales y configuraciones sin respaldo experimental suficiente.

En este sentido, es pertinente resaltar que las Reivindicaciones 27, 28 y 31 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio y, en consecuencia, la objeción correspondiente debe considerarse superada.

Asimismo, conforme se detalla en la Sección 1 de "*modificaciones al capítulo reivindicatorio*" en este memorial, las reivindicaciones 19 a 30 fueron ajustadas con el fin de simplificar su redacción, eliminar términos imprecisos como "*aproximadamente*"

y suprimir características opcionales, logrando así que el alcance de protección quede claramente delimitado en la caracterización de cada una de ellas.

Es importante destacar que todas estas reivindicaciones cuentan con soporte directo en la descripción, la cual, de acuerdo con la normativa aplicable, debe interpretarse en su totalidad para sustentar las diferentes modalidades del método como se detalla a continuación:

Antigua reivindicación	Nueva reivindicación	Sustento en la descripción (páginas)
19	22	165, 286 y 291.
20	23	12 y 292
21	24	12, 117 y 143
22	26	144 y 153
23	27	13 y 145
24	29	295 y 334
25	31	13, 223 y 296
26	32	143, 296 y 338
29	34	341, 343 y 406
30	35	14 y 344

De ese modo amablemente se solicita al examinador reconsiderar su opinión y dar por superada la presente objeción.

4.20. La reivindicación 34 no es clara ni sustentada, al reivindicar una composición de TILs sin características estructurales o funcionales que la distingan de lo conocido.

En la reivindicación 35, se observa falta de soporte porque describe una preparación crioconservada de TILs sin detallar condiciones críticas como el tipo de crioprotector, concentración o protocolo.

Las reivindicaciones 55 a 63 tampoco son claras ni tienen sustento, ya que se presentan como composiciones, pero introducen componentes (DMSO, carriers, bolsas de infusión, etc.) sin definir su interacción con los TILs.

Finalmente, la reivindicación 63 es considerada no clara, imprecisa y carente de soporte, pues se limita a indicar que la población de TILs es “terapéutica” sin

caracterización técnica, e introduce la expresión opcional relativa al aumento de IFN- γ en suero, lo cual se interpreta como un resultado funcional deseado y no como una característica técnica distintiva.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción planteada. No obstante, con el único propósito de dar continuidad al trámite, ha decidido suprimir las antiguas reivindicaciones 34 a 63. En consecuencia, se solicita considerar la presente observación como plenamente superada. Sin perjuicio de lo anterior, la solicitante estima pertinente resaltar que la materia anteriormente reivindicada sí cuenta con soporte suficiente en la descripción tal como se detalla en las páginas 12, 13, 32, entre otras. Por ende, se considera superada la presente objeción.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

5. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Objeción del examinador:

Desde la perspectiva del Examinador, el capítulo descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona versada en la materia pueda reproducirla sin incurrir en una carga experimental excesiva, incumpliendo así el artículo 28 de la Decisión 486. En particular, respecto del método *in vitro* para expandir TILs, no se definen parámetros esenciales como el tipo y características de la población inicial, las concentraciones de IL-2, OKT-3 y APCs, ni las condiciones precisas del medio y de los recipientes, lo que impide ejecutar el procedimiento tal como está planteado.

En relación con el método general para la expansión de células T, se emplean términos como "*sensibilización*", "*activación*" o "*decadencia de la activación*" sin definiciones técnicas o experimentales que permitan identificarlos, obligando al experto a realizar ensayos exploratorios adicionales. Además, el Examinador advierte que estas

reivindicaciones generales no permiten resolver de manera concreta el problema técnico propuesto, es decir, la expansión eficiente de TILs para uso en inmunoterapia.

Respecto a la composición de TILs, no se aportan características técnicas que definan o diferencien la población celular reclamada, ni se establecen proporciones o condiciones de uso de los componentes del medio, varios de los cuales se describen como opcionales.

En consecuencia, el Examinador concluye que la falta de detalles técnicos suficientes impide extrapolar y sustentar los efectos técnicos alegados en la solicitud.

Argumento del solicitante:

En relación con el método reivindicado, resulta pertinente enfatizar que, con las modificaciones introducidas, las restricciones incorporadas y la supresión de términos imprecisos, el alcance del método no solo se encuentra claramente delimitado, sino que además guarda una relación directa y estrecha con la invención descrita. En consecuencia, la valoración de suficiencia debe realizarse considerando la totalidad de la divulgación contenida en la memoria descriptiva y no de manera aislada frente a modalidades o ejemplos descritos con mayor detalle.

La suficiencia, conforme a la normativa aplicable, debe evaluarse desde la perspectiva de una persona versada en la materia, quien, aplicando sus conocimientos generales, estaría plenamente capacitada para implementar el método reivindicado sin necesidad de un esfuerzo indebido. Esta posición encuentra respaldo expreso en el Manual Andino (p. 42), que establece:

"La invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta."

Adicionalmente, en cuanto a la generalización de la materia reivindicada, el Manual precisa que:

"Las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes o modos específicos divulgados en la descripción. Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador se debe basar en el estado de la técnica. Cuando la invención corresponde a un nuevo campo tecnológico puede admitirse una generalización mayor que cuando la invención se refiere a un avance dentro de una tecnología conocida."

En concordancia con lo anterior, tal como se expuso en detalle en la Sección Cuarta de este Memorial, todas las características incluidas en el capítulo reivindicatorio derivan directamente de condiciones específicas del método, tales como las cantidades, parámetros de expansión o características de las distintas etapas, que se encuentran plenamente sustentadas a lo largo de la descripción.

Cabe reiterar que, conforme al artículo 51 de la Decisión 486, el alcance de la protección conferida por una patente debe determinarse por el tenor de las reivindicaciones, y la descripción y los dibujos deben servir para su adecuada interpretación. Bajo este marco, resulta evidente que las reivindicaciones cumplen con el requisito de suficiencia exigido por la normativa aplicable, al encontrarse plenamente soportadas en la descripción y permitir su implementación por parte de una persona versada en la materia sin que se requiera un esfuerzo inventivo adicional.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

6. Unidad de Invención

El examinador manifiesta que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención.

Objeción del examinador:

De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 2 grupos inventivos distintos, los cuales corresponden a i) Métodos de expansión in vitro de TILs y composiciones que lo comprenden que se reclama en las reivindicaciones 1 a 35 y 55 a 63 y ii) Un método in vitro para expandir células T que se reclama en las reivindicaciones 36 a 54.

Argumento del solicitante:

El solicitante, con el debido respeto, manifiesta su desacuerdo con la opinión del Examinador. No obstante, resulta importante resaltar que, gracias a las modificaciones introducidas y detalladas en la Sección 1 del presente memorial de respuesta, la reivindicación 1 constituye ahora la única reivindicación independiente que define de manera clara tanto el alcance estructural como funcional de la invención. En este sentido, puede concluirse que la objeción relativa a la falta de unidad de invención ha quedado plenamente superada, dado que la reivindicación 1 concentra y representa el concepto unificador de la solicitud.

De este modo, el método reivindicado, junto con las modalidades alternativas descritas en las reivindicaciones dependientes, comparten un concepto inventivo común que no ha sido revelado en los documentos del estado de la técnica citados. En consecuencia, la solicitud satisface los requisitos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486. Por lo anterior, se solicita respetuosamente que se retire la objeción correspondiente.

7. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 34, 35, 55, 57 y 63 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento WO2018182817 (D1) y WO2018081473 (D2).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que

debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

También es de señalar lo que se establece en el Manual Andino para el Examen de Patentes sobre el análisis de novedad.

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El énfasis es nuestro)

"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva" (El énfasis es nuestro)

"Modificaciones obvias o equivalentes del objeto descrito en el estado de la técnica no pueden ser citadas en contra de la novedad del objeto reivindicado sino cuando están descritas ellas mismas en el antecedente." (El énfasis es nuestro)

De lo anterior, puede interpretarse sin lugar a dudas que, **si existe al menos una característica diferenciadora** entre el objeto reivindicado y lo **divulgado explícitamente en los antecedentes** tomados en cuenta por sí solos, en este caso D1, **incluso si dicha diferencia no es una característica esencial sino banal**, debe reconocerse la novedad de la invención.

Objeción del examinador:

Desde la perspectiva del Examinador, una comparación de las reivindicaciones 34 y 35 con el documento D1 evidencia que este ya divulga una composición que comprende

una población de TILs y un vehículo farmacéuticamente aceptable ([00280–00281])). Asimismo, D1 describe preparaciones criopreservadas de dicha composición ([00285–00289])). En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 34 y 35 carece de novedad frente a D1. El mismo razonamiento se aplica en comparación con el documento D2, que en sus reivindicaciones 77 y 78 también describe composiciones con poblaciones de TILs y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como preparaciones criopreservadas. Por lo tanto, las reivindicaciones 34 y 35 tampoco resultan novedosas frente a D2.

De igual manera, el Examinador señala que D1 divulga una composición de TILs expandidos que comprende una población de TILs y un medio libre de suero ([00491–00492]), además de describir medios basales para la expansión de células T como RPMI y BME (Tabla 23). En este sentido, se concluye que la reivindicación 55 carece de novedad, y que las reivindicaciones dependientes 57 y 63 igualmente incumplen el requisito de novedad.

En cuanto a los argumentos del solicitante, referidos a las supuestas diferencias entre las poblaciones de TILs reivindicadas y las divulgadas en el arte previo citado, el Examinador considera que dichas diferencias no se traducen en características técnicas claramente definidas que permitan objetivamente distinguir las composiciones reclamadas. Se observa que las variaciones mencionadas, como la duración del cultivo o las condiciones de expansión, no confieren novedad, ya que aspectos como el tiempo de cultivo o el uso simultáneo de IL-2, OKT-3 y APCs no permiten delimitar de manera inequívoca una población distinta de TILs respecto de la obtenida mediante los métodos ya descritos en D1 y documentos relacionados.

Finalmente, el Examinador resalta que, aunque el solicitante afirma que la combinación de factores de cultivo y la duración del mismo constituyen la base de la actividad inventiva, no se ha aportado evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado o superior frente al arte previo. En particular, no se han presentado datos comparativos que respalden una ventaja técnica concreta. Por lo anterior, persisten dudas sobre la delimitación técnica y la contribución sustantiva de la invención, motivo por el cual se mantienen las objeciones por falta de novedad y nivel inventivo.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de contribuir al avance del procedimiento, se

desea destacar que las reivindicaciones 34, 35, 55, 57 y 63 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción relacionada con la falta de novedad en función del documento D1 y del documento D2 puede considerarse superada.

Así pues, dado que el documento D1 y D2 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

8. Nivel inventivo

El examinador consideró que las reivindicaciones 1 a 31 carecen de actividad inventiva sobre las enseñanzas de D1 en combinación con *Jin J, et al. J Immunother., "Método simplificado del crecimiento de linfocitos infiltrantes de tumores humanos (TIL) en matraces permeables al gas a los números necesarios para el tratamiento del paciente"*(D3). Además, el examinador objeta que las reivindicaciones 56 y 58 a 62 carecen de actividad inventiva sobre las enseñanzas de D1 en combinación con WO1998030679 (D5).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

El análisis del examinador

Según el examinador, el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 1, ya que revela un método para expandir los TIL en recipientes permeables al gas como los sistemas GRex o WAVE. En D1, se lleva a cabo una primera expansión durante aproximadamente 1 a 8 días en presencia de IL-2, OKT-3 y APC,

seguida de una segunda expansión rápida de 7 a 10 días en un recipiente permeable al gas más grande. Las APC pueden estar estratificadas en la superficie permeable, que van de 1 a 3 capas en la primera expansión y de 3 a 5 capas en la segunda. Estas condiciones permiten una expansión eficiente sin necesidad de filtración del medio, simplificando así el proceso.

En opinión del examinador, la única diferencia con la reivindicación 1 es que la reivindicación requiere que el número de APC en la segunda expansión rápida sea al menos el doble del número en la primera. Sin embargo, no hay evidencia convincente de que esta relación produzca un efecto técnico diferente en comparación con D1, que ya enseña la producción de TIL terapéuticos expandidos en condiciones similares. El examinador señala que no se ha demostrado de manera convincente que las referencias de la descripción a la mejora de la producción de IFN- γ o la diversidad clonal resulten exclusivamente de la relación APC declarada. Por lo tanto, el método reivindicado no parece conferir propiedades nuevas o inesperadas. Desde esta perspectiva, el problema técnico objetivo es simplemente cómo modificar el método conocido de D1 para proporcionar un método alternativo.

El examinador considera además que D3 ya revela capas de APC en matraces permeables al gas (por ejemplo, G-Rex10 y G-Rex100), con proporciones de 2:1 o más entre la segunda y la primera expansión, con el objetivo de mejorar la eficiencia. Por lo tanto, una persona hábil se habría sentido motivada a combinar las enseñanzas de D1 y D3, haciendo obvia la afirmación 1. También se considera que las reivindicaciones dependientes 2-31 carecen de actividad inventiva, ya que no introducen características que, en combinación con la reivindicación 1, proporcionen una contribución inventiva.

Con respecto a la reivindicación 56, D1 se considera nuevamente el estado de la técnica más cercano, ya que revela una composición para la expansión ex vivo de TIL en medios definidos o sin suero que contienen medio basal y suplementos proteicos. El examinador identifica la característica distintiva como la inclusión específica de transferrina, insulina y albúmina (opcionalmente recombinante). Sin embargo, en su opinión, no hay evidencia de que esta combinación proporcione un efecto técnico más allá del ya logrado en D1, que revela TIL con niveles de secreción de IFN- γ considerados potentes y estadísticamente significativos. Además, la solicitud no proporciona datos experimentales claramente atribuibles a estos componentes específicos.

El examinador enmarca el problema objetivo como cómo modificar la composición conocida de D1 para proporcionar un medio alternativo libre de suero. Dado que D5 ya

enseña el uso de transferrina, insulina y albúmina (o sus sustitutos) como reemplazos de suero químicamente definidos en medios de cultivo eucariotas, una persona capacitada se habría sentido motivada para incorporarlos a la composición de D1. En consecuencia, la reivindicación 56 y las reivindicaciones dependientes 57-62 se consideran obvias.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de contribuir al avance del procedimiento, se desea destacar que las reivindicaciones 56 y 58 a 62 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción relacionada con la falta de carácter inventivo en función de los documentos D1 y D5 puede considerarse superada.

- En relación con el documento D1

La invención actualmente reivindicada está dirigida a métodos mejorados para expandir linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) y producir poblaciones terapéuticas de TIL, incluidos métodos novedosos para expandir poblaciones de TIL en un sistema cerrado que conducen a una mayor eficacia, un fenotipo mejorado y una mayor salud metabólica de los TIL. Dichos TIL encuentran uso en regímenes de tratamiento terapéutico. D1 no revela ni sugiere las reivindicaciones pendientes que recitan una primera expansión de cebado durante un período de aproximadamente 1 a 7 u 8 días en medio de cultivo suplementado con IL-2, OKT-3 y APC, seguida de una segunda expansión rápida durante 1-11 días con los mismos factores suplementarios de IL-2, OKT-3 y APC. Si se combinan las dos etapas de expansión, el tiempo total de expansión de TIL en las reivindicaciones pendientes es mucho menor que en D1.

Si bien los métodos de expansión de TIL reclamados instantáneamente generalmente se usan para cultivar células autólogas para tratar a un paciente con cáncer, este período de tiempo más corto puede ayudar a mejorar la tasa de éxito del tratamiento y reducir los costos del tratamiento. El proceso de las reivindicaciones pendientes no puede ser fácilmente derivado u optimizado por una persona experta en la técnica a través de la experimentación repetida y, como tal, el efecto no sería predecible. Además, el examinador no alega que D1 divulgue el medio de cultivo celular para el cultivo inicial de TIL (o primera expansión de cebado) que comprende IL-2, OKT-3 y APC. En resumen, el protocolo y los reactivos para las presentes reivindicaciones difieren de los de la referencia citada. Además, el resultado final de los métodos en las

reivindicaciones pendientes es un producto que es muy potente, como se analiza en la sección de resultados inesperados a continuación.

- Resultados inesperados

No solo existen diferencias claras e importantes entre las reivindicaciones y la Referencia Citada 1, sino que el proceso citado en las reivindicaciones pendientes también proporciona resultados inesperados, incluida la producción de TIL altamente funcionales y potentes que exhiben un aumento significativo en la producción de IFN- γ , así como una mayor policlonalidad. Como se muestra en el cuadro comparativo de la Figura 1A de la presente solicitud, copiado a continuación, el proceso actualmente reivindicado (Gen 3) tiene varias diferencias sobre el proceso citado en la referencia citada 1 (la referencia citada 1 se refiere al Proceso 2A o al proceso Gen 2)

Proceso 2A: aproximadamente 22 días desde las Etapas A - E	Proceso GEN 3: aproximadamente 14-18 días desde las Etapas A - E
<u>ETAPA A</u> Obtención de la muestra del tumor del paciente (opcionalmente puede congelarse antes de la Etapa B; opcionalmente la muestra del tumor puede ser una biopsia con aguja gruesa/pequeña)	<u>ETAPA A</u> Obtención de la muestra del tumor del paciente (opcionalmente puede congelarse antes de la Etapa B)
<u>ETAPA B</u> Primera Expansión (fragmentación física de hasta al menos 40 fragmentos por recipiente que crecen durante aproximadamente 3 días hasta 14 días con medio que comprende IL-2)	<u>ETAPA B</u> Primera Expansión con Sensibilización (fragmentación física de hasta al menos 60 fragmentos por recipiente que crecen durante aproximadamente 1 día hasta 7/8 días con medio que comprende IL-2, OKT-3, y opcionalmente células presentadoras de antígenos alimentadoras)
<u>ETAPA C</u> Transición de la Primera Expansión a la Segunda Expansión (Los TIL de la Etapa B pasan directamente a la Etapa D, opcionalmente en el día 11 de la Etapa B)	<u>ETAPA C</u> Transición de la Primera Expansión con Sensibilización a la Segunda Expansión Rápida (Los TIL de la Etapa B pasan directamente a la Etapa D el día 7/8)
<u>ETAPA D</u> Segunda Expansión (Los TIL crecen en un ambiente de medio de crecimiento que comprende IL-2, OKT-3, y células presentadoras de antígenos alimentadoras en un recipiente cerrado)	<u>ETAPA D</u> Segunda Expansión Rápida (Los TIL crecen en un ambiente de medio de crecimiento que comprende IL-2, OKT-3, y 2X células presentadoras de antígenos alimentadoras; Los días 10-11 se hace el escalado y se añade IL-2 adicional)
<u>ETAPA E</u> Cosecha de los TIL de la Etapa D (Los TIL se cosechan mediante un sistema cerrado)	<u>ETAPA E</u> Cosecha de los TIL de la Etapa D
<u>ETAPA F</u> Formulación Final y/o Transferencia hacia la Bolsa de Infusión (opcionalmente crioconservada)	<u>ETAPA F</u> Formulación Final y/o Transferencia hacia la Bolsa de Infusión (opcionalmente crioconservada)

Figura 1A

Además, como se indica en la Figura 7, comparando el proceso Gen 2 más largo con el proceso Gen 3 (como se cita en las reivindicaciones pendientes), el proceso Gen 3 da como resultado TIL con una producción de IFN- γ significativamente mayor.

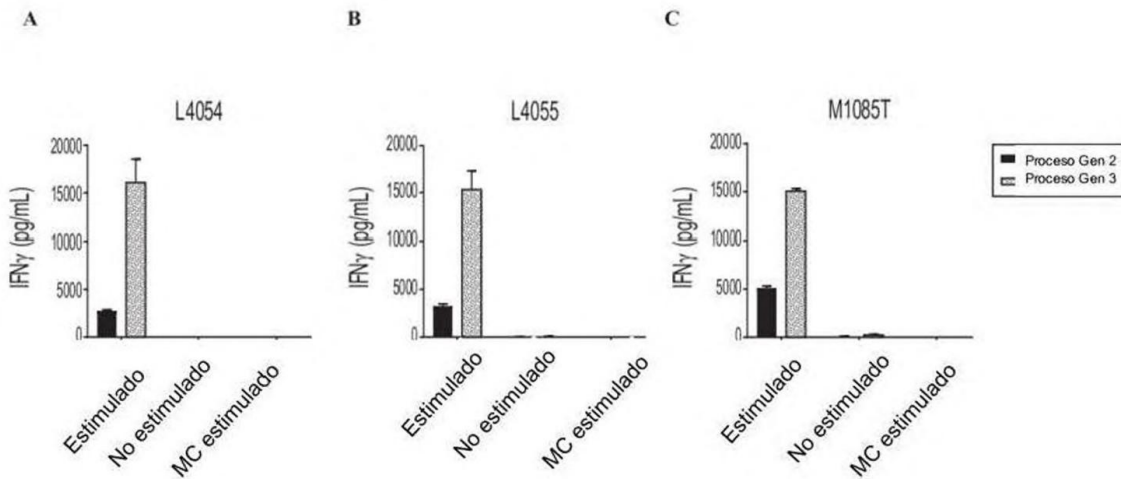


Figura 7

Como se discutió en el Ejemplo 5 de la solicitud tal como se presentó, esto indica que se obtuvo TIL altamente funcional y potente del proceso Gen 3, es decir, del proceso citado en las reivindicaciones de reemplazo (véase, por ejemplo, el párrafo [001708]). Además, se proporcionan más datos en las Figuras 12 y 15 (copiadas a continuación), comparando nuevamente el proceso Gen 2 más largo con el proceso Gen 3 (como se recita en las reivindicaciones de reemplazo). El proceso Gen 3 da como resultado TIL con un mayor índice de diversidad (Figura 15), así como una mayor diversidad de CDR (Figura 12) en comparación con el proceso Gen 2, lo que indica nuevamente que se obtuvo un TIL altamente funcional y potente del proceso Gen 3, es decir, del proceso citado en las reivindicaciones de reemplazo.

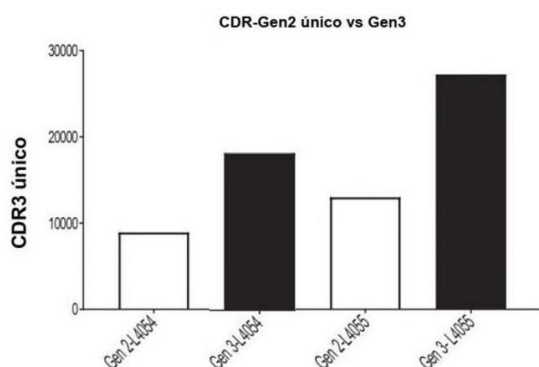


Figura 12

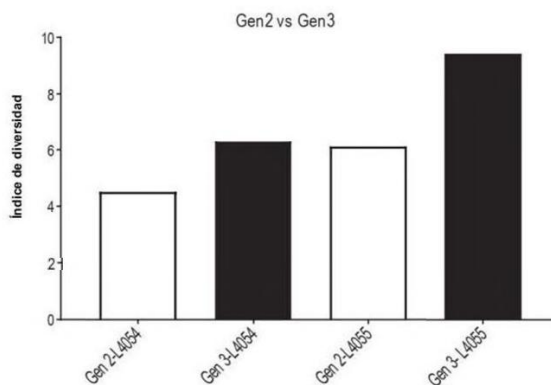


Figura 15

Es importante destacar que ninguno de los resultados anteriores se habría esperado ni podría haberse predicho en base a la Referencia citada 1. Como tal, la Referencia Citada 1 no solo no enseña ni sugiere las reivindicaciones pendientes y el proceso recitado en ellas, sino que una experta en la técnica no podría predecir de ninguna manera los resultados inesperados obtenidos con el proceso en las reivindicaciones pendientes. En conjunto, el solicitante sostiene que el proceso de las reivindicaciones pendientes es mucho más que una optimización rutinaria y que dicha innovación es necesariamente inventiva, especialmente en vista de los resultados inesperados discutidos anteriormente

- En relación con el documento D3

En este sentido el solicitante desea resaltar que las nuevas reivindicaciones no son obvias sobre Jin por al menos las siguientes razones:

1. **Jin enseña un método diferente de la invención actualmente reclamada; y**
2. **Jin enseña lejos de practicar la invención reclamada.**

A continuación, se proporcionan discusiones detalladas de cada razón.

(1) Jin enseña un método diferente de la invención actualmente reivindicada

En primer lugar, el solicitante sostiene respetuosamente que los métodos de Jin y la presente invención difieren en varios aspectos clave. Cuando estos métodos se ven

individualmente como un todo, una persona capacitada los reconocería como distintos entre sí.

En particular, Jin se ocupa de un método de expansión de TIL que implica un paso inicial de expansión de TIL seguido de una expansión rápida (REP) de dos pasos en matraces permeables al gas. Según Jin, los TIL se cultivaron inicialmente a partir de digestión tumoral y fragmentos en matraces de 40 ml de capacidad con un fondo de silicona permeable al gas de 10 cm², G-Rex10. Se desarrolló un protocolo de expansión rápida (REP) TIL utilizando matraces de 500 ml de capacidad con un fondo de silicona permeable al gas de 100 cm², G-Rex100. El crecimiento de TIL se inició en matraces de G-Rex10 a partir de digestión tumoral. Los TIL podrían expandirse en un REP de dos pasos que comenzaba sembrando 5x10⁶ TIL en un matraz G-Rex100, seguido de la expansión en el día 7 en tres matraces G-Rex100.

El método de Jin se distingue de la invención actualmente reclamada, al menos en términos del tiempo de los pasos de expansión. La expansión inicial del método de Jin (es *decir*, el cultivo inicial de TIL) dura de 7 a 23 días, como 14 a 15 días, en el matraz G-Rex10. Jin contiene la siguiente divulgación a este respecto:

*"FIGURA 2. Cultivo inicial de TIL utilizando fragmentos tumorales en matraces G-Rex10. Una comparación de los números de TIL producidos por 10 fragmentos tumorales en placas de 24 pocillos y matraces G-Rex10. Para cada muestra tumoral individual, se sembraron 10 fragmentos en una placa de 24 pocillos a 1 pieza por pocillo y se sembraron 10 fragmentos en un solo matraz G-Rex10. Las células se recolectaron en **7-23 días** de cultivo, se agruparon si se recolectaron de una placa de 24 pocillos y se contaron."* (Véase, página 285 de Jin, **énfasis añadido**)

*El TIL se pudo cultivar a partir de fragmentos tumorales de las 11 muestras tanto en los matraces G-Rex10 como en las placas de 24 pocillos, pero después **de 7 a 23 días** en cultivo, se obtuvieron mayores cantidades de TIL de los matraces G-Rex10. (Véase, página 286, columna derecha, primer párrafo, **énfasis agregado**).*

...

Iniciación de TIL a escala clínica y REP en matraces de G-Rex

A continuación, probamos la producción de TIL a escala clínica utilizando fragmentos tumorales de 3 pacientes cultivando inicialmente TIL en matraces G-Rex10 seguidos de REP en matraces G-Rex100. Para cada paciente, se sembraron 6 matraces G-Rex10 con 5 fragmentos tumorales y después **de 14-15 días** se sembraron 5×10^6 TIL de cada matraz G-Rex10 en 1 matraz G-Rex100. Después de 7 días, el TIL de cada matraz G-Rex100 se dividió en 3 matraces G-Rex100 y después de 7 días adicionales en cultivo, se recolectó TIL de los 18 matraces G-Rex100. (Véase, página 288, columna derecha, párrafo 3-página 289, columna izquierda, párrafo 2, **énfasis agregado**).

Alternativamente, Jin enseña que la expansión inicial puede durar un período aún más largo de 17 a 29 días:

Cultura TIL inicial

Comparamos el crecimiento de TIL de tumores utilizando matraces permeables al gas con una capacidad de 40 mL y un fondo de silicona permeable al gas de 10 cm² (G-Rex10) con el crecimiento en placas de 24 pocillos. Se analizaron catorce muestras de melanoma: 9 consistían en digestión tumoral recién preparada y 5 muestras descongeladas de digestión tumoral previamente congelada. A excepción de 1 muestra fresca (# 3522), la proporción de TIL cosechada a las células sembradas inicialmente en los **días 17-29** fue similar o mejor en los matraces G-Rex10 que en las placas de 24 pocillos (Tabla 1). (Véase, página 286, columna izquierda, párrafos 8 y 9, **énfasis añadido**)

A continuación, con respecto a la expansión rápida de TIL (REP) del método de expansión de TIL de Jin, el REP sigue el cultivo inicial de TIL y es un proceso de dos pasos, que consta de dos pasos de 7 días y dura un total de 14 días divididos por la división del cultivo de TIL en múltiples subcultivos en el día 7 en el REP. Como revela Jin a continuación, el primer paso del REP consiste en expandir los TIL en presencia de células alimentadoras de IL-2 y PBMC en uno o más matraces de G-Rex100 durante 7 días.

... Luego, TIL podría expandirse a $8-10 \times 10^9$ células en un REP de 2 pasos que comenzó sembrando 5×10^6 TIL en un matraz G-Rex100, seguido de la expansión **en el día 7** en 3 matraces G-Rex100. (Ver, Resumen de Jin, **énfasis añadido**)

...

HASTA REP

La REP de TIL se realizó utilizando matraces T-175 y bolsas permeables al gas como se describió anteriormente o matraces G-Rex permeables al gas. Para TIL REP en matraces T-175, se agregó 1x10⁶ TIL suspendido en 150 mL de medios a cada matraz T-175. Los TIL se cultivaron con PBMC alogénicos irradiados (50 Gy) como células "alimentadoras" en una proporción de 1 a 100 y las células se cultivaron en una mezcla 1 a 1 de CM y medio AIM-V (medio 50/50), suplementada con 3000 UI / ml de IL-2 y 30 ng / ml de anti-CD3. Los matraces T-175 se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5%. La mitad de los medios se cambiaron el día 5 utilizando medio 50/50 con 3000 UI/mL de IL-2. **El día 7**, las células de 2 matraces T-175 se combinaron en una bolsa de 3 L y 300 ml de AIM-V con suero AB humano al 5% y se agregaron 3000 UI / ml de IL-2 a los 300 ml de suspensión de TIL. El número de células en cada bolsa se contó cada día o 2 y se agregaron medios nuevos para mantener el recuento de células entre 0,5 y 2,0x10⁶ células/ml. (Véase, página 285, columna izquierda, párrafo 2-columna derecha, párrafo 1, énfasis **agregado**).

Cuando los TIL se expandieron en serie en matraces G-Rex100, **el día 7** los TIL de cada G-Rex100 se suspendieron en los 300 ml de medios presentes en cada matraz y la suspensión celular se dividió en tres alícuotas de 100 ml que se utilizaron para sembrar 3 matraces G-Rex100. Luego se agregaron 150 ml de AIM-V con suero AB humano al 5% y 3000 UI / ml de IL-2 a cada matraz. Los matraces G-Rex100 se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5% y después de 4 días se agregaron 150 mL de AIM-V con 3000 UI / mL de IL-2 a cada matraz G-Rex100. Las células se recolectaron **el día 14** de cultivo. (Véase, página 286, columna izquierda, párrafo 1, **énfasis añadido**).

Después del primer paso del REP, el segundo paso del REP se realiza durante 7 días adicionales después de dividir los cultivos de TIL expandidos del primer paso del REP en múltiples subcultivos, como lo describe Jin a continuación:

Después de 7 días, las células del matraz G-Rex100 se dividieron en 3 partes iguales y se sembraron en 3 matraces G-Rex100 y las células del matraz G-Rex100L se dividieron en 2 partes iguales, se sembraron en 2 matraces G-Rex100L. Los TIL se cultivaron durante **7 días adicionales** en los matraces G-Rex100 y G-Rex100L. (Véase, página 288, columna izquierda, párrafo 1, énfasis **agregado**).

...

Iniciación de TIL a escala clínica y REP en matraces de G-Rex

*A continuación, probamos la producción de TIL a escala clínica utilizando fragmentos tumorales de 3 pacientes cultivando inicialmente TIL en matraces G-Rex10 seguidos de REP en matraces G-Rex100. Para cada paciente, se sembraron 6 matraces G-Rex10 con 5 fragmentos tumorales y después de 14-15 días se sembraron 5×10^6 TIL de cada matraz G-Rex10 en 1 matraz G-Rex100. Después de 7 días, el TIL de cada matraz G-Rex100 se dividió en 3 matraces G-Rex100 y después **7 días adicionales** en cultivo se cosecharon TIL de los 18 matraces G-Rex100. (Ver, página 288, columna derecha, párrafo 3-página 289, columna izquierda, párrafo 2, **énfasis añadido**).*

Como tal, el REP de dos pasos del método de Jin dura un total de 14 días (*es decir*, 7 días más 7 días).

Ahora, volviendo al presente caso, el método reclamado comprende cebar la primera expansión de aproximadamente 1 a 7 u 8 días, seguida de una segunda expansión rápida de aproximadamente 1 a 11 días. Tanto la primera expansión de cebado como los pasos de segunda expansión rápida son **procesos REP en los que los TIL se cultivan en presencia de IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígenos (APC)**. Como se detalla a continuación, los pasos de cebado de primera expansión (primer REP) y segunda expansión rápida (segundo REP) del método reivindicado son diferentes de sus respectivas contrapartes de Jin, *es decir*, el cultivo de TIL inicial y el REP de dos pasos.

En particular, con respecto al primer paso de expansión de cebado (primer REP) de aproximadamente 1 a 7 u 8 días del método de la reivindicación 1, este primer paso de REP se realiza **en presencia de IL-2, OKT-3 y APC** y pertenece al paso inicial de cultivo de TIL del método de Jin. Sin embargo, Jin no contiene ninguna divulgación sobre su cultivo inicial de TIL que se lleva a cabo en presencia de IL-2, OKT-3 y APC. Según Jin, el cultivo inicial de TIL se realiza en presencia de IL-2 (6000 UI / ml), pero sin OKT-3 o APC. Véase Jin en el párrafo que une las páginas 284 y 285.

Además, como se discutió anteriormente, el paso inicial de cultivo de TIL descrito por Jin dura de 7 a 23 días y hasta 17 a 29 días, que es mucho más largo que los 1 a 7 u 8 días del primer paso de expansión de cebado en la invención actualmente reivindicada. Jin no contiene ninguna divulgación que pueda motivar a una persona de habilidad ordinaria en la técnica a llegar al rango recitado de aproximadamente 1 a 7 u 8 días. Otro factor distintivo de Jin radica en el momento de la segunda etapa de expansión rápida (segundo REP) del método reivindicado. El segundo REP de la presente invención de aproximadamente 1-11 días es significativamente más corto que el REP de dos pasos de 14 días del método de Jin discutido anteriormente.

El solicitante desea enfatizar que los primeros y segundos pasos REP acortados de la presente invención tienen efectos técnicos significativos y confieren una serie de ventajas, como la reducción de la duración del tiempo que un paciente tiene que esperar para recibir tratamiento y una reducción en el costo de fabricación de la población terapéutica de TIL. Muchos de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con TIL están muy enfermos, con enfermedades que progresan rápidamente y que otros tipos de tratamiento no han tenido éxito en tratar. Por lo tanto, el tiempo es esencial para estos pacientes y el proceso de expansión acortado puede permitir que el paciente comience el tratamiento días o semanas antes de los tratamientos descritos en Jin. No se puede subestimar la importancia de este período de tiempo acortado.

En vista de lo anterior, se alega respetuosamente que la presente invención se distingue de Jin.

(2) Jin enseña fuera de la práctica de la invención actualmente reclamada

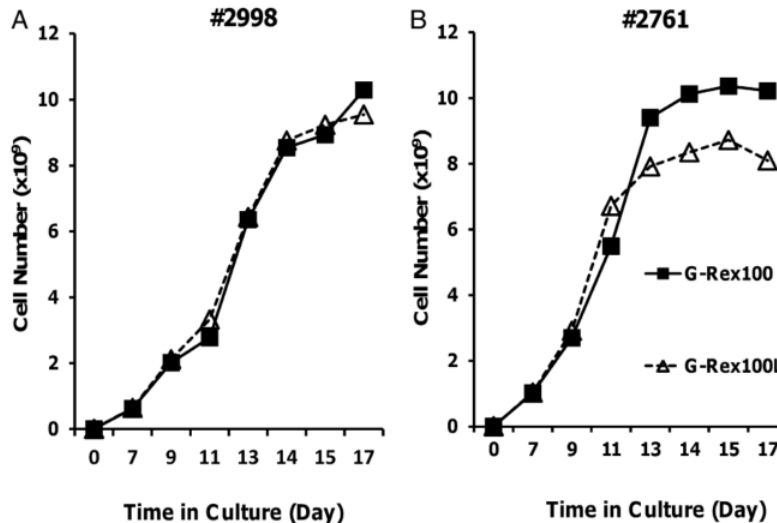
Al ver la enseñanza de Jin como un todo, una persona hábil ni siquiera estaría motivada para practicar la invención reclamada actualmente. De hecho, podría decirse que se les enseñaría a no hacerlo.

Por ejemplo, Jin afirma que la expansión de REP de TIL de 2 pacientes se comparó en los matraces G-Rex100 y G-Rex100L durante un máximo de 17 días. Alega que el crecimiento de TIL de ambos pacientes se desaceleró después de 13 o 14 días en su proceso REP de dos pasos, con el primer paso de su REP realizado durante 7 días y el

segundo paso hasta por 10 días. Véase, a continuación, la discusión detallada del estudio REP en Jin.

La expansión de TIL de 2 pacientes se comparó en los matraces G-Rex100 y G-Rex100L. **El crecimiento del TIL de ambos pacientes se ralentizó después de 13 o 14 días (Fig. 4).** El número total de células producidas después de 14 días por cultivo en los 3 matraces G-Rex100 y los 2 matraces G-Rex100L fue similar para 1 paciente, pero fue mayor en el matraz G-Rex100 para el segundo. Debido a que se requiere un volumen similar de medios para producir un número similar de células en los matraces G-Rex100 y G-Rex100L y dado que los matraces G-Rex100 son más fáciles de manejar, elegimos expandir TIL inicialmente en 1 matraz G-Rex100 seguido de la expansión en 3 matraces G-Rex100. (Ver, página 288, columna izquierda, párrafo 2, énfasis **añadido**).

El crecimiento de TIL durante el proceso REP se ilustra en la Figura 4 de Jin, que se reproduce a continuación para conveniencia del examinador.



Por lo tanto, los datos en Jin pretenden mostrar que los TIL crecen rápidamente durante el REP durante aproximadamente 13 o 14 días antes de que su población alcance una meseta. Por el contrario, el método actualmente reivindicado incluye un primer paso REP de 1 a 7 u 8 días, seguido de un segundo paso REP de aproximadamente 1 a 11 días. Estos rangos REP acortados caen directamente dentro de la supuesta fase de crecimiento rápido identificada por Jin. Con base en las revelaciones de Jin, una persona de habilidad ordinaria en la técnica, en un esfuerzo por expandir y maximizar la cantidad

de TIL originales para uso clínico, solo pudo inferir de Jin que se requieren al menos 13 o 14 días para un paso de REP. Como tal, la persona calificada no tendría ninguna razón o motivación para acortar el REP de 14 días de Jin, y mucho menos el REP de 17 días más largo divulgado, a aproximadamente 1 a 7 u 8 días o 1-11 días para llegar a la invención reivindicada. En consecuencia, podría decirse que la persona experta no practicaría la invención reivindicada por la divulgación en Jin. Esta evidencia de enseñanza demuestra aún más la no obviedad del método reclamado en comparación con Jin.

Al menos por lo anterior, las reivindicaciones pendientes tienen actividad inventiva sobre D3.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión 486;

- iv) La presente invención se relaciona con un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486;
- v) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.
- vi) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cuarenta y dos (42) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones y nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), en donde el método consiste en:
 - (a) realizar una primera expansión mediante el cultivo de la primera población de TILs en un medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión se realiza durante un primer período de 1 a 7 u 8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número total que la primera población de TILs;
 - (b) realizar una segunda expansión rápida mediante el suplemento al medio de cultivo celular de la segunda población de TILs con IL-2, OKT-3 y APCs adicionales, para producir una tercera población de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de 1 a 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs; y
 - (c) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (b).
2. El método de la reivindicación 1, en donde la primera población de TILs es obtenida de un tumor y procesada en múltiples fragmentos de tumor.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el número total de APCs en el medio de cultivo en la etapa (b) es mayor que el número de APCs en el medio de cultivo en la etapa (a).
4. El método de la reivindicación 1, en donde la primera expansión se realiza en un primer recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases, y en donde la segunda expansión rápida se realiza en un recipiente que comprende una segunda área de superficie permeable a los gases.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación del número total de APCs en la segunda expansión rápida y el número total de APCs en la primera expansión es seleccionado de entre 1,5:1 a 20:1, de 2:1 a 5:1 o de 2:1 a 3:1.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el método comprende además realizar, después del paso de recolectar la población terapéutica de TIL, un paso adicional de: transferir la población terapéutica recolectada de TIL a una bolsa de infusión.
7. El método de la reivindicación 6, en el que la bolsa de infusión es una bolsa de infusión que contiene HypoThermosol.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además la crioconservación de la población de TIL recolectada en el paso de recolección de la población terapéutica de TIL empleando un proceso de crioconservación.
9. El método de la reivindicación 6 o 7, que comprende, además, después del paso de transferir la población terapéutica de TIL recolectada a la bolsa de infusión, un paso adicional de crioconservación de la bolsa de infusión empleando un proceso de crioconservación.
10. El método de la reivindicación 8 o 9, en el que el proceso de crioconservación se lleva a cabo utilizando una proporción 1:1 de población de TIL recolectada y medio de crioconservación.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el medio de crioconservación comprende dimetilsulfóxido (DMSO).
12. El método de la reivindicación 11, en el que el medio de crioconservación comprende entre un 7 % y un 10 % de DMSO.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que los pasos de la primera expansión mediante la recolección de la población terapéutica de TIL y la crioconservación se realizan en 16 días o menos.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde los múltiples fragmentos tumorales se distribuyen en una pluralidad de recipientes separados cada uno comprendiendo una primera área de superficie permeable a los gases, en cada uno de los cuales se obtiene la segunda población de TILs a partir de la primera población de TILs en la etapa de primera expansión, y la tercera población de TILs se obtiene de la segunda población de TILs en la etapa de la segunda expansión rápida, y en donde la población terapéutica de TILs que se obtiene de la tercera

población de TILs se recolecta de cada uno de la pluralidad de recipientes y se combina para producir la población de TILs cosechada.

- 15.El método de la reivindicación 14, en el que la pluralidad de contenedores separados comprende al menos dos contenedores separados.
- 16.El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde los múltiples fragmentos tumorales se distribuyen en un recipiente único, en donde el recipiente único comprende una primera área de superficie permeable a los gases.
- 17.El método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde en la etapa de la primera expansión las APCs se colocan en capas sobre la primera área de superficie permeable al gas del recipiente único o la primera área de superficie permeable al gas de cada uno de la pluralidad de recipientes separados con un grosor promedio de una capa de celdas a tres capas de células.
- 18.El método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases del recipiente único o la primera área de superficie permeable a los gases de cada uno de la pluralidad de recipientes separados con un espesor de 3 capas celulares a 5 capas celulares.
- 19.El método de la reivindicación 4, en donde el segundo recipiente es más grande que el primer recipiente.
- 20.El método de la reivindicación 19, en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la segunda área de superficie permeable a los gases con un grosor promedio de 3 capas celulares a 5 capas celulares.
- 21.El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 20, en donde para cada recipiente en el que se realiza la primera expansión en una primera población de TILs, la segunda expansión rápida se realiza en el mismo recipiente en la segunda población de TILs producida a partir de dicha primera población de TILs.

- 22.El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 21, en donde para cada recipiente en el que se realiza la primera expansión en una primera población de TILs en la etapa de la primera expansión, el recipiente comprende una primera área de superficie permeable a los gases y las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases, y en donde la relación del número promedio de capas de APCs dispuestas en capas en la etapa de la primera expansión y el número promedio de capas de APCs dispuestas en capas en la etapa de la segunda expansión rápida está en un intervalo de 1:1,1 a 1:10.
23. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde después de 2 a 3 días en la etapa de la segunda expansión rápida, el medio de cultivo celular se suplementa con IL-2 adicional.
24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las células presentadoras de antígeno son células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células presentadoras de antígenos son células presentadoras de antígenos artificiales.
- 25.El método de la reivindicación 24, en donde las PBMC están irradiadas y son alogénicas.
- 26.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
- i. en la etapa de la primera expansión, el medio de cultivo celular comprende células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), y en donde el número total de PBMCs añadidas al medio de cultivo celular en la etapa de la primera expansión es de $2,5 \times 10^8$; y/o
 - ii. en la etapa de la segunda expansión rápida, las células presentadoras de antígeno (APCs) en el medio de cultivo celular son células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), y en donde el número total de PBMCs añadidas al medio de cultivo celular en la etapa de la segunda expansión rápida es de 5×10^8 .
- 27.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cosecha en la etapa de cosechar la población terapéutica de TILs se realiza empleando un sistema de procesamiento celular basado en membranas.

- 28.El método de la reivindicación 27, en donde el sistema de procesamiento celular basado en membranas es un sistema de procesamiento celular LOVO.
- 29.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 28, en donde los fragmentos múltiples de tumor comprenden 60 fragmentos por recipiente en la etapa de la primera expansión, en donde cada fragmento tiene un volumen de 27 mm^3 .
- 30.El método de la reivindicación 29, en donde los múltiples fragmentos tumorales tienen una masa total de entre 1 gramo y 1,5 gramos.
- 31.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medio de cultivo celular se proporciona en un recipiente seleccionado del grupo que consiste en un recipiente G y una bolsa de células Xuri.
- 32.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración de IL-2 es de 10 000 UI/ml a 5000 UI/ml.
33. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera expansión de cebado se realiza en un plazo de 5 días, 6 días o 7 días, y/o la segunda expansión rápida se realiza en un plazo de 7 días, 8 días o 9 días.
34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera expansión y la segunda expansión rápida se realizan cada uno individualmente dentro de un período de 5 días, 6 días o 7 días.
35. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde opcionalmente las etapas de la primera expansión a la cosecha de la población terapéutica de TILs se realizan dentro de un período de 14 días, 15 días o 16 días.
36. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el número total de APC añadidos en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APC añadidos en la primera expansión

37. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera población de TIL se obtiene de un tumor y se cultiva en un primer medio de cultivo celular que comprende IL-2 durante 3 días.
38. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la población terapéutica recolectada comprende entre $2,3 \times 10^{10}$ y $13,7 \times 10^{10}$ células TIL.
39. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tercera población de TIL en la etapa de la segunda expansión rápida proporciona una mayor eficacia, una mayor producción de interferón gamma y/o una mayor policlonalidad.
40. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tercera población de TIL en la etapa de la segunda expansión rápida proporciona al menos entre una y cinco veces más producción de interferón gamma en comparación con los TIL preparados mediante un proceso de más de 18 días.
41. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las células T efectoras y/o las células T de memoria central obtenidas de la tercera población de TIL en la etapa de la segunda expansión rápida muestran una mayor expresión de CD8 y CD28 en relación con las células T efectoras y/o las células T de memoria central obtenidas de la segunda población de TIL en la etapa de la primera expansión de preparación.
42. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera población de TIL se obtiene de un tumor a partir de una o más biopsias pequeñas, biopsias con aguja gruesa o biopsias con aguja fina.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0007362

Recibo: 25-190826

Fecha: 03/10/2025

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 1170069

CUS: 1825614753

Patente PCT

PROCESOS PARA LA EXPANSIÓN DE LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TILS)

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,522,000	\$ 1,522,000
TOTAL					\$ 1,747,000