

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2019/0013654

Solicitud de Patente de Invención titulada: “RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS QUE SE DIRIGEN A FLT3”

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2019/000190

RESPUESTA AL OFICIO No. 14507, NOTIFICADO EL 13 DE SEPTIEMBRE DE
2021
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente al radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1, 4, 5, 7, 53, 54, 59, 61 a 71, 78 a 87;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 59 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 2, 3, 6, 8 a 52, 55 a 58, 60, 72 a 77;
- en la nueva Reivindicación 1 se introducen los nuevos literales b) a w), en donde se definen las secuencias de los CDR1, CDR2 y CDR3 para cada región variable de cadena pesada y ligera, los cuales encuentran soporte en los antiguos literales a) y b) de la antigua Reivindicación 2 (que corresponde a la nueva Reivindicación 1);

- en la nueva Reivindicación 2 se introducen los nuevos literales a) a w), en donde se definen las secuencias para cada región variable de cadena pesada y ligera, los cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 3 a 5;
- se modifica el preámbulo de la nueva Reivindicación 3 por “*El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 1*”, y ahora es dependiente de la nueva Reivindicación 1
- se modifica el preámbulo de la nueva Reivindicación 23 por “*Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3)*”, la cual ahora corresponde a una reivindicación independiente;
- en la nueva Reivindicación 53 se introduce la expresión “*o la población de células de la Reivindicación 50*”;
- las dependencias se ajustan de manera correspondiente.

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

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque, contiene más de una reivindicación independiente para un objeto de una misma categoría inventiva;
- las Reivindicaciones 53, 54, 59 y 61 a 71 y 78 a 87 no son patentables, toda vez que, hacen referencia a usos o métodos para el tratamiento de un sujeto;
- la Reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, se refiere a un receptor de antígenos quimérico (CAR) el cual se caracteriza exclusivamente por su funcionalidad;
- la Reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a múltiples opciones para cada una de las seis CDR's, por lo que, las características técnicas estructurales suministradas son regiones diferentes de las mencionadas en el preámbulo de la reivindicación;
- las Reivindicaciones 3 y 4 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un receptor de antígenos quimérico (CAR) cuya caracterización estructural es incompleta;

- las Reivindicaciones 3 y 4 no son concisas porque, se refieren al CAR correctamente caracterizado en la Reivindicación 5 mediante las mismas características técnicas esenciales;
- la Reivindicación 7 no es clara porque, reclama un CAR específico para FLT3 cuyas regiones variables de cadena pesada y/o ligera pueden comprender una o varias sustituciones de aminoácidos conservadoras; sin embargo la expresión “una o varias” es imprecisa e impide establecer la cantidad de sustituciones posibles en cada molécula;
- la Reivindicación 22 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, reclama un CAR que comprende “uno o más” epítopes específicos para un anticuerpo monoclonal, en donde el término “uno o más” es impreciso e impide establecer el número de epítopes incluidos, los cuales tampoco son caracterizados estructuralmente mediante alguna secuencias biológica;
- las Reivindicaciones 57 y 58 no son claras ya que, se refieren a un método que comprende un paso de introducir “al menos” un polinucleótido que codifica un CAR de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34; no obstante, el término “al menos” es impreciso e impide establecer el número o rango de polinucleótidos a introducir. Además, las Reivindicaciones 1 a 34 no se refieren a un polinucleótido codificante de un CAR, sino a un CAR por lo que, no se refiere adecuadamente la molécula a introducir;
- las Reivindicaciones 73 y 74 no son claras porque, comprenden el término “opcionalmente” el cual es optativo e impide establecer el alcance del paso adicional del método reclamado.

ii) Adicionalmente, el Despacho argumenta que el Capítulo Descriptivo no revela de manera suficiente la materia reclamada para ser reproducida por cualquier persona medianamente versada en la materia, debido a que se reclama un receptor de antígeno quiméricos (CAR) que se une a los dominios SEQ ID NO: 200 y 202 de FLT3 o una molécula CAR que puede comprender una única región variable de cadena ligera o pesada con secuencias específicas para sus CDR's; sin embargo, la solicitud únicamente ha explorado receptores de antígenos quiméricos (CAR) de unión a FLT3 con secuencias específicas denominados P1A5, P1B4, P3A1, P3E10, P4C7, P4H11, P7H3, P9B5, P12B6 y P14G2 cuyas estructuras se relacionan en la Tabla 8 (Págs. 92 a 95).

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho en relación con el Capítulo Reivindicatorio, me permito en primer lugar llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el

numeral 1 del presente escrito, en el cual se eliminaron completamente las Reivindicaciones 1, 4, 5, 7, 53, 54, 59, 61 a 71, 78 a 87, por lo que considero superada la objeción relacionada con materia no patentable.

ii) Ahora bien, respecto a la falta de claridad de las antiguas Reivindicaciones 7 y 22, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminó la antigua Reivindicación 7 y se limitó la nueva Reivindicación 18 (correspondiente a la antigua Reivindicación 22) a *“el CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, que comprende un epítopo específico para un anticuerpo monoclonal”*, en donde el epítopo mencionado proporciona un interruptor de seguridad (o polipéptido suicida) que constituye una característica adicional del CAR reivindicado. No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho puesto que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química (o más específicamente biotecnología), las cuales están en total capacidad de comprender el alcance y los límites de la invención con base en la información que proporciona el Capítulo Descriptivo y su conocimiento en el área.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los dominios de unión reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. En este caso, el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente información con respecto a las variantes reivindicadas. Particularmente, la Tabla 4 del Capítulo Descriptivo muestra todas las posibles sustituciones conservativas a partir de las cuales la persona medianamente versada en la materia entendería razonablemente cómo preparar otras realizaciones que comprenden el dominio de unión reivindicado. Por lo tanto y contrario a las afirmaciones del Despacho, dicha característica estructural se encuentra completamente soportada en el Capítulo Descriptivo.

De manera adicional, vale la pena resaltar que 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 dominios de unión que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo puedan reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Despacho que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

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

iii) De otra parte, en relación con la expresión “*al menos*” de las nuevas Reivindicaciones 51 y 52 (correspondientes a las antiguas Reivindicaciones 57 y 58), respetuosamente difiero de la opinión del Despacho puesto que dicha expresión se refiere a los requisitos mínimos necesarios para producir la célula inmune que expresa el CAR. De manera que, el requisito mínimo de dicha reivindicación es un polinucleótido que codifica un CAR específico de FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30. Este paso podría incluir polinucleótidos adicionales que también codifiquen dicho CAR como se menciona en las Reivindicaciones 1 a 30, donde se enumeran las diferentes estructuras del CAR. En consecuencia, el concepto inventivo reivindicado no es ciertamente excesivo y arbitrario, ya que dicha expresión es perfectamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia ya que establece los requisitos mínimos que debe cumplir la presente invención para ser reproducida.

Asimismo, respecto a la definición para el polinucleótido del paso b), me permito respetuosamente enfatizar que las moléculas CAR allí citadas están definidas por las

secuencias de aminoácidos, por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia sabría que existe una relación directa entre la secuencia de ácido nucleico y la secuencia de aminoácidos que codifican dichos nucleótidos. En consecuencia, entendería qué codón y, por lo tanto, qué secuencia de nucleótidos es responsable de traducir la secuencia de aminoácidos que define estructuralmente los polinucleótidos que codifican CAR específicos de FLT3, de manera que, dicha persona claramente puede determinar las secuencias de ácido nucleico, basándose en los aminoácidos particulares enumerados en las nuevas Reivindicaciones 1 a 3. En conclusión, dado que la secuencia de nucleótidos está definida por la secuencia de aminoácidos de cada molécula CAR, en realidad permite un alcance razonable que no es excesivamente amplio o indefinido, porque está limitado por las secuencias de aminoácidos particulares, proporcionando diferentes modalidades.

iv) Ahora bien, en relación con el término “*opcionalmente*” de las nuevas Reivindicaciones 55 y 56, me permito señalar que el mismo es válido en tanto es claro para cualquier experto en la materia y normalmente es aceptado en la práctica de patentes a nivel mundial. Adicionalmente, y como se mencionó anteriormente, este término encuentra soporte en el hecho 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, como se demostrará más adelante. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, el uso de dicha expresión únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

En el presente caso, el término “*opcionalmente*” incluye realizaciones en las que algunos pasos en el método reivindicado podrían estar presentes o ausentes, y esto es completamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia, la cual entendería claramente que la expresión “*opcionalmente*” en las reivindicaciones se refiere a la presencia o ausencia de otras características estructurales o pasos, por lo tanto, entendiendo que el alcance de la invención incluye métodos con la presencia o ausencia de pasos adicionales. Particularmente, un experto en la materia entendería claramente que dicha expresión hace referencia a la presencia o ausencia de la etapa de selección mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) o mediante clasificación de células activadas de forma magnética (MACS).

v) Ahora bien, respecto a la falta de soporte del Capítulo Descriptivo, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde las reivindicaciones se limitaron a reclamar las moléculas CAR definidas estructuralmente mediante las secuencias de aminoácidos de las CDR de su dominio extracelular. En consecuencia, el alcance actual de las reivindicaciones está debidamente respaldado al menos por los Ejemplos 1 a 3 incluidos en el Capítulo Descriptivo, los cuales explican las propiedades biológicas como la cinética, la afinidad, la producción de células CAR-T y la depleción de las células CAR-T específicas de FLT3, y cualquier experto en la materia entendería claramente el concepto inventivo desarrollado, el cual podría ser reproducido con base en el conocimiento común en el campo y el conocimiento proporcionado por la presente invención. Además, la Tabla 2 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas variables pesadas y ligeras del dominio extracelular de acuerdo con la materia reivindicada, las cuales brindan un soporte adecuado para el alcance reivindicado y con las cuales persona medianamente versada en la materia podría reproducir las modalidades reclamadas.

vi) De otra parte, respecto a la falta de unidad de invención del Capítulo Reivindicatorio, me permito resaltar que las moléculas CAR reivindicadas comparten claramente un concepto inventivo común y único, correspondiente a las secuencias de las CDR. En particular, la nueva Reivindicación 1 (que corresponde a la antigua Reivindicación 2) define un dominio extracelular por las secuencias de sus seis CDRs, y las reivindicaciones restantes mencionan modalidades dentro de dicha definición estructural, es decir, todas las demás modalidades particulares incluyen aquellas características estructurales esenciales comunes y proporcionan la misma actividad, además, podrían reproducirse razonablemente en función del conocimiento proporcionado por el Capítulo Descriptivo y el conocimiento común en el campo.

Por consiguiente, a la luz de las modificaciones realizadas, 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 (en adelante 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- El Despacho señala que la patente WO2016/120216 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

En particular, el Despacho compara las características técnicas del CAR divulgado en D1 y los reivindicados en la presente solicitud, y concluye que D1 anticipa el CAR reivindicado, ya que divulga un CAR que se une al antígeno FLT-3 de SEQ ID NO: 48 que comprende 100 % de identidad de secuencia en las posiciones 347 a 434 con el antígeno de SEQ ID NO: 200 como se reivindica en la presente invención. Además, D1 revela que el polipéptido que comprende la molécula CAR, comprende entre 1 y 4 epítomos del anticuerpo monoclonal, en donde los epítomos son reconocidos específicamente por un anticuerpo, como Rituximab y se seleccionan de las SEQ ID NO: 35 a 42, 144 o 174 en donde la SEQ ID NO: 35 tiene 100% de identidad y cubre el epítomo de SEQ ID NO: 229 de la presente invención.

b- En relación con la falta de novedad de la presente invención, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, en donde ahora las reivindicaciones se dirigen a un dominio extracelular particular como parte de las construcciones CAR mencionadas, definido estructuralmente por las secuencias de aminoácidos específicas de sus 6 CDR. De su parte, D1 también describe receptores de antígenos quiméricos, pero ninguna de las secuencias de CDR descritas en D1 es estructuralmente idéntica o incluso similar a las secuencias reclamadas en la presente invención. Por lo tanto, teniendo en cuenta las diferencias estructurales mencionadas, para elevar una objeción de novedad válida, el estado de la técnica debe divulgar de manera explícita e inequívoca la invención reivindicada, incluidas todas sus características esenciales. En el presente caso, D1 no revela de manera particular e inequívoca todas las características reivindicadas, por lo que se debe reconocer la novedad de la invención.

4. a- El Despacho señala que la patente WO2017/053889 (D2) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

Particularmente, el Despacho considera que D2 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 2, dado que divulga un receptor quimérico de antígeno (CAR) que comprende: (a) un dominio de unión de un anticuerpo anti-FLT3 que comprende una región variable de cadena pesada con las regiones CDR's seleccionadas de las SEQ ID NO: 21 a 23 o 29 a 31 y una cadena liviana que comprende las CDR's seleccionadas de las SEQ ID NO: 24 a 26 o 32 a 34; un dominio transmembrana y un dominio intracelular.

El Despacho argumenta que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 2 y el receptor de antígeno quimérico (CAR) divulgado en el documento D2 consiste en que,

el receptor de la solicitud comprende diferentes secuencias para sus regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR's). Por lo tanto, el Despacho define el problema técnico objetivo a resolver con la presente invención como: “¿Cómo modificar el receptor de antígeno quimérico (CAR) conocido en D2 con el fin de obtener un CAR alternativo?”

Sin embargo, el Despacho argumenta que D2 ya señala que, el dominio de unión a antígeno puede comprender cualquier dominio derivado de un anticuerpo anti-FTL3 obtenido de cualquier anticuerpo monoclonal comercial disponible (Pág. 38, Párr. [0129]) y, además, refiere los métodos empleados para la producción del CAR específico para FLT3 que comprenden transducir una célula aislada con una secuencia de ácido nucleico que codifica un CAR como las allí descritas y seleccionar dicha célula aislada que expresa el CAR.

A partir de lo anterior, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo anti-FLT-3 comercial, de acuerdo con lo mencionado en el documento D2, en un constructo CAR elaborado de acuerdo a los procedimientos allí divulgados, para así llegar al objeto de la Reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), definido mediante las secuencias de sus seis CDRs.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones del Despacho relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC¹.

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

¹ 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.

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”*. El Despacho identifica a D2 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 2, 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 CAR que comprende un dominio de unión a antígeno de un FLT3 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR seleccionadas de SEQ ID NO: 21 a 23, o 29 a 31 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR seleccionadas de SEQ ID NO: 24 a 26 o 32 a 34, un dominio transmembrana y un dominio intracelular.

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

D2 difiere de los CAR reclamados no solo en las diferentes secuencias que comprende para sus CDR, sino que además incluye las definiciones para sus regiones variables de cadena pesada y ligera (VH y VL).

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 se evidencia un efecto técnico asociado a las secuencias particulares para las tres CDR’s*

de cadena pesada del CAR [...] Así mismo, la solicitud no ha explorado cualquier combinación posible de las múltiples secuencias para cada una de las tres CDR's de la cadena pesada, ya que, solo se presentan pruebas técnicas para los CAR que comprenden cadenas pesadas y ligeras con combinaciones específicas para sus seis CDR's." En este sentido, la presente solicitud contiene una gran cantidad de datos experimentales que demuestran los efectos técnicos inesperados de los CAR reclamados. Particularmente, la Tabla 7 muestra los parámetros cinéticos y de afinidad para los anticuerpos anti-FLT3 evaluados. Asimismo, la Figura 1 muestra que los linfocitos T activados se transdujeron de forma eficaz con las distintas construcciones de CAR específico para FLT3 con eficacias entre 30% a 70%. De otra parte, las Figuras 6 y 7 muestran que las células que expresan el CAR específico para FLT3 y los epítomos de CD20 se agotaron de forma eficaz en presencia del anticuerpo, de esta manera se demuestra que el agotamiento mitiga el daño a los tejidos que expresan FLT3 tales como la médula ósea.

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?”². Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”³ (énfasis fuera del texto).

Dado que la SIC no consideró todos los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “¿Cómo modificar el receptor de antígeno quimérico (CAR) conocido en D2 con el fin de obtener un CAR 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 proporcionar receptores quiméricos de antígeno (CAR) alternativos que tengan parámetros cinéticos y de afinidad mejorados y que mitiguen el daño a los tejidos que expresan FLT3?”

² Ibídem.

³ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

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.

En este punto, me permito resaltar que nada en el estado de la técnica podría haber proporcionado alguna sugerencia sobre las secuencias de las CDR que comprenden los CAR reclamados en la presente invención. Como tal, los CAR reclamados son completamente nuevos y no se podría haber llegado a ellos a partir de ninguna combinación de documentos del estado de la técnica.

De acuerdo a lo anterior, es claro que no existe enseñanza o sugerencia alguna en el documento citado por el Despacho que le hubieran permitido a una persona medianamente versada en la materia llegar **de manera obvia y evidente** a las secuencias específicas de los CAR reclamados, ni mucho menos a esperar los efectos técnicos mencionados.

Asimismo, y contrario a lo sugerido por el Despacho, la obtención de receptores quiméricos de antígeno (CAR) no es el resultado de un trabajo rutinario de laboratorio ya que, si bien las técnicas de obtención de los mismos son conocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia, dicha persona tendría que realizar experimentación adicional excesiva para poder obtener el CAR con las secuencias específicas de los CAR de la presente invención.

En este caso particular, el hecho que el Capítulo Descriptivo demuestre la capacidad de los CAR y sus variantes para mejorar la cinética, la afinidad, la producción de células CAR-T y la depleción de las células CAR-T específicas de FLT3, no puede ser tomado como una confirmación del sesgo de el Examinador sino como evidencia de efectos sorprendentes obtenidos a partir de características estructurales no divulgadas por el arte previo, las cuales permiten proporcionar un anticuerpo útil en tratamientos terapéuticos.

En consecuencia, los CAR reclamados en la nueva Reivindicación 1, con sus características estructurales particulares (i.e. secuencias de CDRs), no se encuentran sugeridos de manera obvia o evidente en el arte previo citado, y por consiguiente, los efectos técnicos obtenidos no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Despacho. Particularmente, el arte previo citado no contiene algún indicio o guía que conduzca de manera inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a generar construcciones

CAR con las secuencias de las CDRs reclamadas. Por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

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 (biotecnología) 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**⁴. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁵ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, 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 proteínas 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 dichos compuestos.

Por lo tanto, se puede concluir que D2 no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención.

⁴ Ibídem.

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

iii) En este mismo sentido, salta a la vista que en el momento de la realización del primer examen de fondo, la SIC no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las proteínas aquí reclamadas, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente 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, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las proteínas de la presente invención siguiendo los argumentos expuestos por la SIC, 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 **“análisis hindsight”** o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, 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”*⁶ (mi subrayado). 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.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamados, así como sus propiedades mejoradas, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.**

⁶ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Así, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones de la SIC, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva 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 los documentos citados no mencionan las características estructurales de los CAR reclamados tales como las secuencias de sus seis CDR.

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 las construcciones CAR aquí reclamadas con 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.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su primer examen de fondo han sido resueltas. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por concepto de Modificaciones Voluntarias.