

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2019 /0011688

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “RECEPTORES DE LINFOCITOS
T QUE RECONOCEN ANTÍGENOS PRAME”**

Solicitante: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

Nuestra Ref.: P2022/200009

RESPUESTA AL OFICIO No. 11407, NOTIFICADO EL 25 DE JULIO DE 2022

(TERCER 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 el 12 de julio de 2022 junto con la respuesta al segundo examen de fondo.

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

- se elimina la Reivindicación 2;
- en la Reivindicación 1, se definen las secuencias de los CDR2 de los dominios variables alfa y beta del TCR de acuerdo con la antigua Reivindicación 2;
- en la Reivindicación 4, que corresponde a la antigua Reivindicación 5, se sustituye la expresión “*constructo reconocedor de antígeno recombinante*” por “*TCR recombinante*”;

- las Reivindicaciones 13 y 30, que corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14 y 31, se hacen dependientes de reivindicaciones que definen estructuralmente el TCR, y se eliminan la expresiones “solo o” y “a dicho péptido PRAME”;
- en la Reivindicación 27, que corresponde a la antigua Reivindicación 28, se corrige el término “de acuerdos”;
- se ajusta la numeración y dependencias de acuerdo con los anteriores cambios.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:
 - la Reivindicación 1 no es clara y tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que no define completamente las seis CDRs del TCR. El Despacho sugiere incluir las secuencias de aminoácidos correspondientes a los dos CDR's faltantes de las regiones variables alfa y beta o las secuencias completas de dichas regiones;
 - la Reivindicación 5 no es clara y carece de soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que se refiere un “*constructo reconocedor de antígeno recombinante*” de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4 sin embargo, dichas Reivindicaciones tienen como objeto un receptor de células T (TCR);
 - las Reivindicaciones 6, 11 y 13 presentan errores de dependencia porque, se refieren al TCR de la Reivindicación 5, pero dicha Reivindicación se refiere a un constructo reconocedor de antígeno y no a un TCR;
 - las Reivindicaciones 14 y 31 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque no definen estructuralmente al TCR. Además, el Despacho señala que la solicitud no ha explorado métodos funcionales para la detección que contemplen TCRs y reconozcan únicamente el péptido sin estar en complejo con el MHC;
 - la expresión “de acuerdos” presente en la Reivindicación 28 no es clara.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla (o reproducirla) porque se reclama un receptor de células T (TCR) cuya estructura puede comprender únicamente cuatro regiones determinantes de complementariedad

(CDRs) y, se reclaman, métodos para reconocer cualquier péptido antigénico tumoral (TAA) que comprenden TCRs con cualquier estructura. Sin embargo, la solicitud únicamente ha explorado productos de tipo receptores de células T (TCR) que comprenden seis regiones determinantes de complementariedad y corresponden a alguna de las siguientes opciones estructurales: (a) R11P3D3 (SEQ ID N.º 1-12) que está restringido al PRAME004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 8) y su variante (Figura 30), (b) R16P1C10 (SEQ ID N.º 13-24 y 197) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 9), (c) R16P1E8 (SEQ ID N.º 25-36 y 198) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 10), (d) TCR R17P1A9 (SEQ ID N.º 37-48 y 199) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 11), (e) R17P1D7 (SEQ ID N.º 49-60 y 200) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 12), R17P1G3 (SEQ ID N.º 61-72 y 201) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 13) y (f) R17P2B6 (SEQ ID N.º 73-84 y 202) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 14).

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, en primer lugar, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, mencionadas en el numeral 1 del presente memorial, en donde particularmente siguiendo las amables sugerencias del Despacho, y con el único fin de facilitar el trámite, se definieron las dos CDR2 faltantes en la Reivindicación 1, de acuerdo con la antigua Reivindicación 2, de manera que, tal como solicitó el Despacho, el TCR recombinante está definido estructuralmente de forma completa mediante sus seis CDRs. Por lo anterior, considero completamente superada la objeción respecto de la claridad y soporte de la Reivindicación 1.

ii) Asimismo, me permito señalar que la expresión “*constructo reconocedor de antígeno recombinante*” en la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), fue reemplazada por “*TCR recombinante*”, de forma tal que ahora se corresponde con la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 3, de las cuales depende, así como de la materia reclamada en las reivindicaciones que dependen de la Reivindicación 4. De manera similar, el término “*de acuerdos*” en la Reivindicación 27 (antigua Reivindicación 28) fue sustituido por “*de acuerdo*” para brindar claridad a la materia reclamada. En este sentido, considero superada cualquier objeción respecto de la claridad de dichas reivindicaciones.

iii) Adicionalmente, me permito llamar la atención sobre las modificaciones introducidas en las Reivindicaciones 13 y 30 (antiguas Reivindicaciones 14

y 31). En primer lugar, se estableció que el TCR es como se define de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 6, para el caso de la Reivindicación 13, y como se define en las Reivindicaciones 18 a 23, para el caso de la Reivindicación 30, en donde las Reivindicaciones 1 a 6 y 18 a 23, definen estructuralmente el TCR recombinante. En segundo lugar, se eliminaron las expresiones “solo o” y “a dicho péptido PRAME”, de forma tal que los métodos reclamados en dichas reivindicaciones se limitaron a la detección del péptido PRAME en complejo con la molécula de MHC. Por lo tanto, considero respetuosamente que las objeciones elevadas frente a estas reivindicaciones han sido superadas.

iv) Por consiguiente, a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte 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. De manera similar, el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486, en tanto le permitiría a la persona medianamente versada en la materia reproducir la invención a partir de las divulgaciones allí contenidas y de sus conocimientos del área técnica, proporcionando el soporte suficiente para el alcance reclamado en las reivindicaciones.

3. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz del artículo “*Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer*”¹,(D1) y la patente US2016/0263155 (D2).

i) Particularmente, el Despacho señala que D2 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04), en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 89 de D1 es 100% idéntica al péptido SEQ ID NO: 97 de la solicitud.

¹ Zhang, J.Y. et al. (2009). Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer. *Methods in Molecular Biology*; 520: pp. 1-10

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el receptor de células T (TCR) divulgado en D2 consiste en que el constructo presenta secuencias diferentes para cuatro de sus seis CDRs. No obstante, no se evidencia un efecto técnico asociado a un constructo que comprenda las cuatro CDRs señaladas porque: (i) no se ha explorado cualquier molécula que reconozca el antígeno PRAME señalado, en tanto que solo se presentan pruebas técnicas para receptores de células T (TCR) recombinantes, (ii) no se han explorado todas las secuencias posibles que comprendan cualquier sustitución conservativa en hasta dos posiciones de cada CDR y, dichas estructuras, pueden incluso resultar no funcionales para reconocer el antígeno y porque, (iii) los TCRs tienen como estructura esencial mínima seis CDRs, por lo que la Reivindicación no suministra todas las características técnicas esenciales de la molécula y, en consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de los TCR con estructuras específicas del capítulo descriptivo con cualquiera de las moléculas dentro del alcance de la Reivindicación.

Por lo tanto, el Despacho formula el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención de la siguiente forma: *¿Cómo modificar el constructo reconocedor de antígeno conocido en D2 con el fin de obtener un constructo alternativo?*

Sin embargo, D2 ya divulga un método para expresar una célula T que se une específicamente a un antígeno PRAME en una célula, que comprende contactar una molécula de ácido nucleico que contiene un polinucleótido que codifique los CDR3 de las cadenas alfa y beta de un TCR, bajo condiciones en las cuales el ácido nucleico sea incorporado en la célula, de manera que la célula exprese el receptor de células T a partir de dicho ácido nucleico. Asimismo, D2 indica que las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89 que es un péptido PRAME descrito previamente y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia emplearía una metodología que comprenda un antígeno PRAME como la descrita en D2 para obtener receptores de células T como los allí divulgados, y habría llegado de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

El Despacho agrega que D2 también divulga un plásmido o vector viral que comprende la molécula de ácido nucleico, una célula T modificada mediante transfección o transducción con dicho ácido nucleico y una composición farmacéutica que comprende la célula y un

portador farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, las Reivindicaciones dependientes 3 a 6 y 8 a 13 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al constructo reclamado en la Reivindicación 1, por lo cual tampoco tienen nivel inventivo.

ii) Adicionalmente, El Despacho afirma que D2 se considera el arte previo más cercano a la invención de la Reivindicación 14, ya que divulga un método para reconocer antígenos enlazados al complejo mayor de histocompatibilidad que comprende: un receptor de células T capaz de contactar el antígeno PRAME e identificarlo como un objetivo mediante, por ejemplo, un inmunoensayo con los constructos divulgados, dentro de los cuales se encuentran un receptor de células T que reconoce un PRAME que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89. Además, la SEQ ID NO: 89 del documento D1 es 100% idéntica al péptido SEQ ID NO: 97 de la presente solicitud

La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 14 y el método divulgado en D2 consiste en que, no se refiere ninguna modalidad específica en la cual se haya aplicado dicho método de identificación.

Por lo tanto, el Despacho manifiesta que no se evidencia un efecto técnico asociado a un método como el referido porque la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para un método para la detección del PRAME SEQ ID NO: 97 que contemple cualquier molécula de TCR, y porque la solicitud presenta TCR caracterizados únicamente mediante cuatro CDRs.

Además, el Despacho afirma que D2 ya describe metodologías que demuestran la reactividad de células T específicas contra antígenos PRAME a partir de muestras primarias derivadas de pacientes que sufren AML, en donde, se detecta el reconocimiento específico de la célula T cuando se pone en contacto con la línea celular de melanoma y D2 señala que, las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89 que es un péptido PRAME y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T, por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico.

En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia emplearía una metodología para reconocer un antígeno PRAME como la divulgada en D2 empleando los

receptores de células T allí divulgados, llegando así de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 14. Adicionalmente, el Despacho manifiesta que las Reivindicaciones 16 y 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la Reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al constructo de la Reivindicación 14, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

iii) Por otra parte, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 15, ya que éste divulga métodos para identificar péptidos TAA putativos en extractos de cultivo de tejidos que comprenden, llevar a cabo un ensayo de *Western Blot* o inmunofluorescencia indirecta empleado anticuerpos del suero de pacientes con cáncer e identificar los antígenos tumorales mediante inmunodetección, y señala que la caracterización adicional de los sistemas de antígeno anticuerpo asociados a tumor es la base de las metodologías para la detección del cáncer que permiten el diagnóstico de dicha enfermedad.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 15 y el método *in vitro* de D1 consiste en que el método de la solicitud emplea un constructo reconocedor de antígeno que comprende las CDRs SEQ ID NO: 1, 3, 7 y 9, las cuales contienen hasta dos sustituciones conservativas en cualquier posición.

Sin embargo, no se evidencia un efecto técnico asociado a un método *in vitro* para detectar cáncer que comprenda un constructo con las cuatro CDRs señaladas ya que, de acuerdo con lo divulgado en el Capítulo Descriptivo, (i) no se emplea cualquier molécula que reconozca el antígeno PRAME señalado, dado que, solo se presentan pruebas técnicas para TCRs recombinantes caracterizados por sus seis CDRs con secuencias específicas; (ii) no se han explorado todas las secuencias posibles de CDRs que comprendan cualquier sustitución conservativa en hasta dos posiciones y, dichas estructuras, pueden incluso resultar no funcionales para reconocer el antígeno; y (iii) los TCRs tienen como estructura esencial mínima seis CDRs, por lo que, la Reivindicación no suministra todas las características técnicas esenciales de la molécula. En consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de los TCR con estructuras específicas del Capítulo Descriptivo con cualquiera de las moléculas dentro del alcance de la Reivindicación.

Además, D2 divulga metodologías que demuestran la reactividad de células T específicas contra antígenos PRAME a partir de muestras primarias derivadas de pacientes que sufren AML, en donde se detecta el reconocimiento específico de la célula T cuando se pone en

contacto con la línea celular de melanoma, y enseña el método descrito anteriormente. Adicionalmente, D2 divulga que las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89, y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T, por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia emplearía un constructo reconocedor de un antígeno PRAME como el de D2 en un método *in vitro* para la identificación de péptidos antígenos tumorales asociados a cáncer como el divulgado en D1, llegando de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 15.

1. b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la Reivindicación 1 ahora se encuentra dirigida a un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico denominado Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME), de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende un dominio variable alfa de TCR y un dominio variable beta TCR o un dominio variable gamma de TCR y un dominio variable delta de TCR, y en donde el dominio variable alfa de TCR o el dominio variable gamma de TCR comprenden la región determinante de la complementariedad CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, la CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 196 y la CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3; y el dominio variable beta de TCR o el dominio variable delta de TCR comprende la CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7, la CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 8 y la CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 9; y en donde

(1) dicho TCR recombinante comprende las respectivas secuencias de aminoácidos de las CDRs con no más de una modificación de aminoácido; y

(2) dicha modificación de aminoácido es una sustitución con un aminoácido conservativo.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². Esta Guía señala lo siguiente: “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas*

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (Subrayado añadido).

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

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, y en gracia de discusión, tomaré a D2 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D2 divulga composiciones y métodos para inducir una respuesta inmune contra el Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME); así como métodos para tratar enfermedades hiperproliferativas mediante la inducción de una respuesta inmune contra el antígeno PRAME, en donde la respuesta inmune puede ser inducida atacando específicamente las células que expresan PRAME mediante el uso de receptores de linfocitos T dirigidos contra PRAME (véase página 1, segundo párrafo, de D2).

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

La diferencia entre el nuevo alcance de la Reivindicación 1 y lo divulgado en D2 consiste en que el TCR recombinante reclamado se une específicamente al péptido antigénico PRAME que tiene la secuencia de SEQ ID NO:97 y comprende específicamente las CDRs 1, 2 y 3 de los dominios variables alfa/gamma y /beta delta del TCR definidos en la Reivindicación 1, en donde dichas CDRs pueden comprender una modificación en un aminoácido, que corresponde a una sustitución por un aminoácido conservativo.

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

El efecto técnico atribuible a la diferencia antes mencionada corresponde a que el TCR recombinante de la Reivindicación 1 se une específicamente a TAA PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97 (SLLQHLIGL). En otras palabras, el TCR reclamado tiene baja o nula reactividad cruzada con péptidos similares, lo cual resulta en un riesgo reducido de afectar blancos no deseados en tejidos sanos (véase página 8, párrafo 3 del Capítulo Descriptivo).

Este efecto ha sido demostrado en la presente solicitud para ocho TCRs recombinantes, específicamente R11P3D3, R11P3D3_KE, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P107, R17P1G3 y R17P2B6. Estos TCRs fueron evaluados para determinar su especificidad de unión frente a PRAME-004 e incubados con HLA-A*02 que presentan el péptido PRAME-004, así como péptidos no relacionados. La liberación de IFN γ fue determinado posteriormente. La reactividad cruzada de los TCRs respectivos fue evaluada frente a 67 péptidos adicionales similares (de los cuales 57 eran idénticos a PRAME-004 en las posiciones 3, 5, 6 y 7) pero no relacionados en el contexto de HLA-A*02 (como se muestra en las Figuras 1 a 14, 22, 23, 26, 27 y 31 de la presente solicitud). Los datos experimentales derivados de los ensayos de liberación de IFN γ muestran que los TCRs evaluados presentaron un aumento en la liberación de IFN γ cuando fueron incubados con el péptido PRAME-004, en contraste con lo observado con otros péptidos tales como TMED9-001, CAT-001 o HDAC5-001, por mencionar algunos, los cuales arrojaron resultados similares a los obtenidos con el control negativo, esto es, el péptido NYSO01-001. Adicionalmente, la activación de linfocitos T fue evaluada en un ensayo de citotoxicidad utilizando como células diana células tumorales A-375 transducidas con PRAME-004, en comparación con células tumorales A-375 no transducidas. Las células transducidas con los TCRs respectivos reconocieron los complejos PRAME-004-HLA presentados endógenamente, lo que resultó en un crecimiento tumoral reducido en una forma dependiente de la concentración (véase, por ejemplo, la Figura 32 de la presente solicitud). La reexpresión de los TCRs en linfocitos CD8⁺ humanos conduce al reconocimiento selectivo y destrucción de células tumorales que presentan HLA-A*02/PRAME-004 (véase, por ejemplo, las Figuras 24, 25, 30 y 32 de la presente solicitud).

Estos resultados demuestran la especificidad de unión a antígeno de los TCRs R11P3D3 y R11P3D3_KE, así como una menor reactividad cruzada. Dichas propiedades se atribuyen directamente a la presencia de las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 reclamadas en la Reivindicación 1, ya que son dichas CDRs las que están involucradas en mayor medida en la unión al péptido presentado por HLA, y por lo tanto, en mediar la especificidad de unión de los TCRs reclamados.

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?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁴ (énfasis fuera del texto).

En este caso, y teniendo en cuenta los efectos técnicos señalados anteriormente, el problema técnico a resolver corresponde a la provisión de TCRs recombinantes mejorados.

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

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”⁵ (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Ahora bien, en este punto cabe resaltar que, aunque D2 divulga un TCR dirigido contra PRAME-004, en donde el clon específico de PRAME-004 no muestra reactividad frente a varias células de tejidos sanos, como células epiteliales derivadas de piel, pulmón, colón, tracto biliar, riñón e hígado, así como fibroblastos, células estromales mesenquimales y diferentes linajes de células hematopoyéticas (incluyendo células madre hematopoyéticas), dicho clon exhibe una baja reactividad contra células epiteliales tubulares renales, así como actividad intermedia contra células dendríticas maduras (como se describe en la página 150, líneas 31 a 37 y Figura 8 de D2).

Adicional a lo anterior, es importante mencionar que D2 no evalúa la interacción con péptidos similares derivados de tejidos sanos. Así las cosas, considero que la persona medianamente versada en la materia que partiera de D2 y que buscara resolver el problema técnico planteado

³ *Ibidem*. Página 181.

⁴ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.2.1.

⁵ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 133-134.

anteriormente no encontraría guía alguna en dicho documento que le permitiera obtener las secuencias de los TCRs que debería aislar, mucho menos alguna enseñanza que condujera a los TCRs recombinantes de la Reivindicación 1 con especificidad frente a PRAME-004 y con casi nula reactividad cruzada frente a péptidos similares. En otras palabras, contrario a las conclusiones del Despacho, las enseñanzas de D2 no conducirían de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a los TCRs recombinantes que comprendan las secuencias de aminoácidos de las seis CDRs como se reclaman en la Reivindicación 1, ni tampoco le permitirían predecir razonable los efectos técnicos demostrados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

iii) Así las cosas, y a la luz de las diferencias encontradas entre la materia reclamada y el arte previo citado, me permito llamar nuevamente la atención sobre el MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, los TCRs recombinantes) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁶. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”⁷ (subrayado añadido).

En este caso, como se demostró anteriormente, D2 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que hubieran guiado a la persona medianamente versada en la materia a obtener los TCRs reclamados con todas sus características técnicas esenciales (i.e. las secuencias de las seis CDRs reclamadas), ni mucho menos a predecir de forma razonable los efectos técnicos detallados en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, considero que el nivel inventivo de la Reivindicación 1 debe ser reconocido. Asimismo, considero que el nivel inventivo de las Reivindicaciones 13 y 14 (antiguas Reivindicaciones 14 y 15) también debe ser reconocido, pues dichas reivindicaciones comprenden el TCR recombinante que depende de la Reivindicación 1, cuyo nivel inventivo quedó demostrado.

⁶ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.8.1.

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

5. Así las cosas, 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;
- Recibo de pago correspondiente a tasa por modificaciones.