

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*Por la cual se deniega una Patente de Invención*

**LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 2 de diciembre de 2019, con el N° NC2019/0013611, por PFIZER INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA FLT3 Y SUS USOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2018/053908 del 31 de mayo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0013611 el 15 de junio de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2019/0013611 el 6 de julio de 2022.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 7 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0013611 el 6 de julio de 2022, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**Objeto de la invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos (por ejemplo, monoespecíficos o biespecíficos) que traten el cáncer como la leucemia mieloide aguda, con perfiles de seguridad y eficacia mejorados, y adecuados para usar en pacientes humanos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173.

### Análisis de la oposición

#### Argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A. respecto a la concisión de las reivindicaciones

El opositor argumenta que *“El Anticuerpo aislado de las reivindicaciones 1-15 comprende un elevado número de secuencias que pretenden definirlo, las cuales pueden no tener relación funcional entre sí, y presentan técnicamente diferencias en su actividad por lo que la solicitud no es concisa”*.

#### Respuesta del solicitante respecto a la concisión de las reivindicaciones

El solicitante afirma que *“El Opositor considera que el anticuerpo reclamado comprende un elevado número de secuencias y posibles combinaciones de las mismas, las cuales podrían no tener relación funcional entre ellas. El Opositor afirma que las secuencias presentan diferencias técnicas en su actividad, por lo que en su opinión, la solicitud carece de concisión (...)”*

*En referencia a lo anterior, me permito llamar nuevamente la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular a las drásticas limitaciones introducidas en la Reivindicación 1, la cual ahora reclama las combinaciones particulares de las 6 CDRs que definen los anticuerpos P3E10, P3A1, P4C7, P5A3, P8B6, P08B06EE, P04A04, y P08B03, que están completamente divulgados en detalle en el Capítulo Descriptivo.*

*Adicionalmente, las antiguas Reivindicaciones 2 a 10 se eliminaron completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y se introdujo la nueva Reivindicación 2, la cual reclama las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de cadena liviana de los anticuerpos de la Reivindicación 1, de tal manera que el alcance reclamado resulta completamente claro y conciso. De acuerdo con lo anterior y sin aceptar las observaciones del Opositor sobre la supuesta falta de concisión del alcance originalmente reclamado, el Solicitante se reserva el derecho de reinsertar la materia eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto o presentar una solicitud divisional dirigida a dicha materia, en el momento del trámite que lo considere necesario.*

*Así, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. (...)”*

#### Respuesta de la Oficina respecto a la concisión de las reivindicaciones

Esta oficina indica que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2019/0013611 el 6 de julio de 2022 cumple con los requisitos de claridad y concisión, por lo tanto, no presenta objeciones al respecto. Lo anterior, dado que el capítulo reivindicatorio ya no hace referencia a combinaciones de CDRs y define el anticuerpo reclamado por su estructura completa, es decir, sus 6 CDRs y sus secuencias de región

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

variable de cadena ligera y pesada. También se refiere al ácido nucleico, el vector, la célula huésped, la composición que comprende el anticuerpo y el método para fabricarlo, por lo que la materia reclamada es clara y concisa.

### Argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A. respecto a la unidad de invención

El opositor argumenta que *“Las reivindicaciones 1 a 23 establecen anticuerpos, moléculas, vectores, células, métodos de tratamiento con proteínas de unión que incluyen regiones diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función con la composición farmacéutica de las reivindicaciones 24 a 28 y sus dependientes al incluir un fármaco adicional que modifica por completo su estructura y función, por lo que la solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486.*

*La solicitud no solo comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar un método que incluye cualquiera de los agentes adicionales que pueden comprender macromoléculas con funciones y estructuras completamente diferentes a la aportada por la descripción de la presente solicitud”.*

### Respuesta del solicitante respecto a la unidad de invención

El solicitante indica que *“El Opositor afirma que el Capítulo Reivindicatorio carece de unidad de invención dado que las Reivindicaciones 1 a 23 reclaman anticuerpos, moléculas, vectores, células y métodos de tratamiento con proteínas de unión que incluyen regiones que no están relacionadas estructuralmente ni funcionalmente con la composición farmacéutica de las Reivindicaciones 24 a 28, porque incluyen un fármaco adicional que podría modificar su estructura y función.*

*Adicionalmente, en opinión del Opositor, las reivindicaciones comprenden una cantidad indeterminada de posibles invenciones al incluir agentes adicionales que pueden comprender macromoléculas con funciones y estructuras completamente diferentes a las reclamadas. En conclusión, el Opositor afirma que la presente solicitud comprende varios grupos de invenciones no relacionadas las cuales no comparten un único concepto inventivo.*

*b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención, en primer lugar señalo que las Reivindicaciones 24 a 28 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Ahora bien, la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 7 corresponde a un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), definido estructuralmente por sus CDRs de cadena pesada y cadena liviana en las opciones (a) a (h) de la Reivindicación 1 y por las secuencias de sus cadenas pesada y liviana en la Reivindicación 2, y modalidades particulares del mismo, tales como el ácido nucleico que lo codifica, el vector y la célula huésped que comprenden dicho ácido nucleico, la composición farmacéutica que comprende dicho anticuerpo y el método para producirlo. Es decir, en virtud de las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el concepto inventivo de la materia reclamada recae en características estructurales y funcionales comunes a todas las modalidades ahora reclamadas.*

*Así entonces, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprende un único concepto inventivo y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486”.*

### Respuesta de la Oficina respecto a unidad de invención

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Esta oficina afirma que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2019/0013611 el 6 de julio de 2022 cumple con el requisito de unidad de invención, puesto que reclama un único anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173. Dicho anticuerpo corresponde al nombrado como P3E10 en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo, por lo cual, el capítulo reivindicatorio se restringe a un único grupo inventivo.

### **Argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A. respecto a excepciones a la patentabilidad**

El opositor afirma que *“El capítulo reivindicatorio hace referencia a métodos de tratamiento o de prevención de una infección por VHB que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto allí enseñado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que además comprende la administración de uno o más agentes terapéuticos (Reivindicación 16), tal y como, el fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida (Reivindicaciones 28-27).*

*Según lo anterior, la solicitud incluye materia no patentable bajo el Art. 20 literal (d) de la D. 486.*

*En este sentido, la solicitud no solo falta a los requisitos de claridad y unidad de invención, sino que además se define en términos de métodos de tratamiento los cuales no cumplen con los parámetros de aplicabilidad industrial”.*

### **Respuesta del solicitante respecto a las excepciones a la patentabilidad**

El solicitante argumenta que *“El Opositor menciona que las Reivindicaciones 16, 28 y 27, reclaman materia no patentable ya que hacen referencia a métodos de tratamiento.*

*b- Al respecto, me permito llamar la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 14 a 16 y 18 a 27. Con lo anterior, considero que la observación del Opositor al respecto de materia no patentable queda totalmente solucionada”.*

### **Respuesta de la Oficina respecto a las excepciones a la patentabilidad**

Esta oficina aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2019/0013611 el 6 de julio de 2022 no presenta objeciones por excepciones a la patentabilidad, puesto que se han eliminado las reivindicaciones relativas a métodos de tratamiento.

### **Argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A. respecto a nivel inventivo**

El opositor argumenta que *“El documento WO2017/021362A1 (Raum et al.) se refiere a un constructo de un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión que*

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*se une al FLT3 en la superficie de una célula diana y un segundo dominio de unión que se une al CD3 humano en la superficie de una célula T (ver resumen y ejemplos).*

*Los anticuerpos biespecíficos divulgados por la anterioridad mencionada se unen específicamente a FLT3, siendo epítomos el dominio 2 o regiones del dominio 1 los cuales son citotóxicos.*

*En este caso la única diferencia consiste en la selección específica de las secuencias CDR de las cadenas pesadas y ligera para el anticuerpo que se une específicamente a la Tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3) reclamado. Sin embargo, dicha diferencia no presenta un efecto técnico funcional ventajoso sobre el estado de la técnica.*

*En cuanto a esto el problema técnico objetivo es formulado como la provisión de anticuerpos anti-FLT3 alternativos.*

*En respuesta a esto, el técnico medio versado en la materia sería capaz de reemplazar el dominio de unión a antígeno FLT3 en las moléculas de unión divulgadas por el documento Raum et al., y llegar a los diferentes CDRs de la solicitud que se unan igualmente a FLTR; y de esta forma derivar la materia divulgada por las reivindicaciones de la solicitud sin necesidad de desarrollar habilidades inventivas.*

*Por lo tanto, la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento Raum et al. (...)*

*El documento US20090297529 (Li et al.) permite identificar tres anticuerpos que se unen específicamente a FLT3 tanto en su dominio 4 como en el dominio 5 (ver ejemplos, página 14, párrafo 0136).*

*Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes que corresponden con aspectos normales y usos médicos obvios para los anticuerpos anti-FLT3 y anticuerpos biespecíficos anti-FLT3/CD3, corresponden a habilidades rutinarias para el técnico versado y por lo tanto son obvias (ver reivindicaciones 21 a 24, párrafo 0125).*

*En ausencia de evidencia de que los más de 32 anticuerpos que se pueden formar en base a las reivindicaciones presenten características que impliquen novedad o un efecto sorprendente sobre el estado de la técnica, los documentos citados desvirtúan el nivel inventivo de la solicitud en estudio. (...)*

### **Respuesta del solicitante respecto a nivel inventivo**

El solicitante indica que “El Opositor sostiene que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2017/021362 (D1) y US20090297529 (D2), independientemente.

El Opositor afirma que D1 describe un constructo de un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une al FLT3 en la superficie de una célula diana y un segundo dominio de unión que se une al CD3 humano en la superficie de una célula T. El Opositor añade que los anticuerpos biespecíficos de D1 se unen específicamente a FLT3, siendo epítomos el dominio 2 o regiones del dominio 1 los cuales son citotóxicos. El Opositor considera que la única diferencia entre D1 y la invención consiste en la selección específica de las secuencias CDR de las cadenas pesadas y ligeras para el anticuerpo que se une específicamente a la tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3). Sin embargo el Opositor asegura que dicha diferencia no presenta un efecto técnico funcional ventajoso sobre el estado de la técnica. (...)

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*Por su parte, el Opositor afirma que D2 identifica tres anticuerpos que se unen específicamente a FLT3 tanto en su dominio 4 como en el dominio 5. El Opositor señala que las reivindicaciones dependientes que mencionan usos de los anticuerpos anti-FLT3 y anticuerpos biespecíficos anti-FLT3/CD3 corresponden a actividades de rutina para cualquier persona medianamente versada en la materia, por lo cual las considera obvias. Adicionalmente, el Opositor indica que en ausencia de evidencia que demuestre que los más de 32 anticuerpos posibles en la invención proporcionan características novedosas o un efecto sorprendente contra la técnica anterior, la presente invención a juicio del Opositor carece de actividad inventiva a la luz de D1 o D2. (...)*

*En primer lugar vale la pena nuevamente señalar que la materia reclamada en la presente invención ahora corresponde a un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), definido estructuralmente por sus CDRs de cadena pesada y cadena liviana como se señala en la Reivindicación 1. (...)*

*Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, me permito señalar que las observaciones del Opositor no son del todo claras, dado que a pesar de que introduce su argumentación indicando que D1 y D2 presuntamente afectan cada uno independientemente el nivel inventivo de la presente invención, al final del apartado 3.5.2 de la Oposición afirma que no existen pruebas que demuestren que los más de 32 anticuerpos tengan características novedosas, con lo cual parecería indicar que la presente invención carece de novedad a la luz del arte previo citado. Sin embargo, el mismo Opositor afirma que los anticuerpos de D1 son estructuralmente diferentes de los de la Reivindicación 1 originalmente presentada y no explica de qué manera D1 o D2 independientemente anticiparían las CDRs de los anticuerpos originalmente reclamados en la Reivindicación 1.*

*En vista de lo anterior, me permito señalar que en relación con la novedad, una divulgación general no afectaría la novedad de un anticuerpo específico o un subgrupo específico de anticuerpos. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.*

*Así, me permito resaltar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención<sup>2</sup>, lo cual no ocurre en el presente caso, dado que ni D1 ni D2 describen todas las características esenciales de la presente invención como se describen particularmente en las Reivindicaciones 1 y 2, es decir, las secuencias específicas de CDR y las regiones VH y VL de los anticuerpos de la invención. Por tanto, su novedad debería ser reconocida. (...)*

*En referencia al nivel inventivo de los anticuerpos P3E10, P3A1, P4C7, P5A3, P8B6, P08B06EE, P04A04 y P08B03, me permito respetuosamente diferir de la opinión del Opositor cuando considera que D1 y D2 independientemente afectan el nivel inventivo, por las razones que expongo a continuación:*

*D1 describe un constructo de anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une a FLT3 humano en la superficie de una célula diana y un segundo dominio de unión que se une a CD3 humano en la superficie de una célula T. El primer dominio de unión del constructo biespecífico se une a un epítipo de FLT3 comprendido dentro de la región del FLT3 humano que tiene una secuencia como la representada en SEQ ID NO: 814 (grupo 1) o SEQ ID NO: 816 (grupo 3).*

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*Contrariamente a la conclusión del Opositor, la Reivindicación 1 reclama los 8 anticuerpos mencionados anteriormente que difieren de los descritos en D1 dado que este es un constructo de un anticuerpo biespecífico y adicionalmente no posee las mismas secuencias de CDR mencionadas en la Reivindicación 1, ni las regiones variables de cadena pesada y liviana de la Reivindicación 2.*

*En referencia a D2, este describe anticuerpos totalmente humanos que se unen específicamente a FLT3 tanto en su dominio 4 como en el dominio 5 con alta afinidad. De manera similar a D1, D2 no describe las secuencias específicas de la Reivindicación 1, ni enseñanzas que hubieran motivado a la persona medianamente versada en la materia a modificar las secuencias de CDR descritas en D2 para llegar de manera obvia a las secuencias reivindicadas.*

*Por lo tanto, ninguno de los documentos citados proporciona, solo o en combinación, las enseñanzas necesarias que guiarían directa y claramente a una persona medianamente versada en la materia a la estructura particular de los anticuerpos enumerados en la Reivindicación 1. Por lo tanto, contrariamente a las conclusiones del Opositor, los anticuerpos reivindicados no solo difieren de D1 o D2 en la estructura de aminoácidos de las CDR en la región variable de la cadena pesada y ligera, sino en otras características estructurales que forman parte de dichos anticuerpos, las cuales no están divulgadas en el arte previo. Por tanto, ninguno de D1 o D2 proporcionan todas las enseñanzas y directrices necesarias que motivarían clara e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención, que comprende las características estructurales reivindicadas, con una expectativa razonable de lograr los resultados descritos en el Capítulo Descriptivo.*

*En particular, nada en D1 o D2 permitiría a la persona medianamente versada en la materia, considerar que las secuencias de CDR desconocidas como las enumeradas en la Reivindicación 1, podrían proporcionar por ejemplo, la cinética y los parámetros de afinidad como se muestra en la Tabla 6 del Capítulo Descriptivo (Ejemplo 1 – Página 91), o la citotoxicidad, regresión tumoral, valores de EC50 como se ilustra en los Ejemplos 2, 3 y 5 (Páginas 90 a 94) las Figuras 1, 2, 4A y 4B. Por tanto, y contrariamente a la opinión del Opositor, los anticuerpos de la presente invención muestran más de un efecto técnico derivado de las diferencias estructurales. Esta evidencia experimental demuestra una combinación beneficiosa de los efectos de los anticuerpos reivindicados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la bioactividad de FLT3. De acuerdo con lo anterior, los anticuerpos reclamados tienen efectos que no podrían haberse esperado razonablemente a partir de D1 y D2 solos o en combinación. Dichos efectos son una clara evidencia de la naturaleza inventiva de los anticuerpos reclamados.*

*Así las cosas, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, composiciones) 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 previo. 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” (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el anticuerpo reclamado y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Opositor.*

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*En este caso, como se demostró anteriormente, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 o D2 solos o combinados, no se habría sentido motivado a modificar aleatoriamente las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de VH o VL descritas en D1 o D2, ya que ninguno de estos documentos proporciona anticuerpos que tengan características estructurales similares. Además, la actividad de los anticuerpos reivindicados es completamente sorprendente basándose en D1 y D2, dado que no hay una enseñanza en dichos documentos que permita predecir razonablemente que un anticuerpo que tenga dichas diferencias estructurales proporcionaría la actividad demostrada. Por tanto, la invención reivindicada cumple los dos requisitos establecidos por el MAP, y debe reconocerse su nivel inventivo. (...)*

*Por todo lo anterior, considero que las observaciones formuladas por el Opositor han sido plenamente resueltas y en vista de ello solicito respetuosamente se proceda con el examen de patentabilidad de la solicitud aquí referida”.*

### Respuesta de la Oficina respecto a nivel inventivo

Esta oficina afirma que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2019/0013611 el 6 de julio de 2022 reclama un solo anticuerpo, el cual es un anticuerpo aislado que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173. Dicho anticuerpo corresponde al nombrado como P3E10 en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo, por tanto, el análisis realizado en los exámenes de patentabilidad se refirió únicamente a este anticuerpo y la respuesta analizada en esta resolución se refiriere al mismo anticuerpo.

En primer lugar, esta oficina reconoce que las CDRs del anticuerpo de la materia son novedosas y no han sido descritas en el arte previo, por tanto, el anticuerpo cumple con el requisito de novedad.

Para efectos del estudio de nivel inventivo, esta oficina trasladó el documento US20090297529 (D1) como estado de la técnica más cercano, el cual se refiere a anticuerpos humanos y sus fragmentos, que se unen específicamente al receptor de tirosina quinasa 3 de tipo Fms humano (FLT3), los cuales se usan para tratar el crecimiento de células cancerosas (Abstract). Particularmente, las enseñanzas de dicho documento afectan el nivel inventivo de la materia reclamada, pese a que estructuralmente los anticuerpos divulgados en el mismo difieren del anticuerpo P3E10 de la solicitud, no se evidencia que las CDRs de la materia reclamada por el solicitante permitan proporcionar un anticuerpo con algún efecto diferente al que ya tenía el anticuerpo divulgado en D1. De esta forma, los anticuerpos EB10 y D4-3 del arte previo se unen a un epítipo dentro del dominio 4 de FLT3 humano (Párrs. [0014], [0044] y [0136]); el anticuerpo EB10 tiene una  $EC_{50}$  e  $IC_{50}$  entre 0.5 y 1.0 nM,  $K_a$  (1/Ms) de  $3.52 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.5 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $1.58 \times 10^{-10}$ . Así mismo, el anticuerpo D4-3 tiene una  $EC_{50}$  de 0.2 nM,  $IC_{50}$  de 7 nM,  $K_a$  (1/Ms) de  $1.9 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.1 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $2.7 \times 10^{-10}$  (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8). Donde la  $K_D$  y la tasa de disociación ( $K_d$ ) de EB10 son menores que la del anticuerpo P3E10 de la solicitud para los formatos IgG y scFv (Tabla 6), en tanto que la tasa de asociación ( $K_a$ ) es comparable respecto a P3E10.

Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

De esta forma, la diferencia entre los anticuerpos del arte previo y el P3E10 de la solicitud está dada por las CDRs que, como se mencionó anteriormente, no proporcionan ningún efecto técnico diferencial con el del anticuerpo del arte previo. Además, las metodologías para obtener anticuerpos anti-FLT3 ya están divulgadas en D1, que se refiere a un método para la obtención de anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 y contempla la obtención de variantes producidas mediante mutagénesis o variantes producidas por maduración de afinidad (Párrs. [0046] – [0048]).

Por esta razón, se considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener anticuerpos alternativos con alta afinidad a FLT3 siguiendo las metodologías divulgadas en D1, para así llegar al objeto de la solicitud. Por lo cual se considera obvia y que carece de nivel inventivo.

Así mismo, los demás efectos reclamados en los argumentos del solicitante no se pueden atribuir específicamente al anticuerpo P3E10 reclamado, dado que en ninguno de los ejemplos que tratan de: la destrucción de células neoplásicas (Ej. 2), inducción de la ablación del tumor en modelo de xenoinjerto (Ej. 3), actividad antitumoral (Ej. 4) y la actividad citotóxica *in vitro* (Ejs. 5 y 6), se muestra el efecto asociado a dicho anticuerpo ni el efecto asociado a las CDRs particulares y por el contrario, estos ejemplos se refieren a otros anticuerpos presentados en el capítulo descriptivo. Por tanto, no es posible atribuir al anticuerpo reclamado en la solicitud los efectos argumentados por el solicitante ni extrapolar los que tengan otros anticuerpos que se presenten en la descripción, puesto que son diferentes a P3E10.

Así mismo, aunque se consideró como estado de la técnica más cercano el documento US20090297529 citado en la oposición, no son claros los argumentos del opositor, puesto que parece confundir los requisitos de patentabilidad, al indicar que *“En ausencia de evidencia de que los más de 32 anticuerpos que se pueden formar en base a las reivindicaciones presenten características que impliquen novedad o un efecto sorprendente sobre el estado de la técnica, los documentos citados desvirtúan el nivel inventivo de la solicitud en estudio.”* (subrayado fuera de texto).

Entonces, el anticuerpo reclamado sí es nuevo respecto al documento D1, pero, como se indicó anteriormente, no presenta un efecto sorprendente respecto de los anticuerpos divulgados en el documento US20090297529 que represente una contribución al estado de la técnica.

**Determinación del estado de la técnica**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de junio de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento     | Título                 | Fecha de Publicación   |
|------|---------------|------------------------|------------------------|
| D1   | US20090297529 | “Anti-FLT3 antibodies” | 3 de diciembre de 2009 |

El documento D1<sup>1</sup> divulga anticuerpos humanos y sus fragmentos, que se unen específicamente al receptor de tirosina quinasa 3 de tipo Fms humano (FLT3), los cuales se usan para tratar el crecimiento de células cancerosas (Abstract).

**Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)**

<sup>1</sup><https://patentimages.storage.googleapis.com/7a/55/eb/2d35930207e1c1/US20090297529A1.pdf>

Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una 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"*.

En el presente caso, el anticuerpo reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a *"Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: (...)"* (Radicado N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D1 que representa el estado de la técnica:

**Tabla 1.** Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                               | D1                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende:   | Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: (Todo el documento) |
| una región variable de cadena pesada (VH) que comprende:                                                                 | una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: (Reiv. 3).                                                                        |
| una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; | una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID: 2, SYMH (Reiv. 1).            |
| una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94;                                                | una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3, IINPSGGSTSYAQKFQG (Reiv. 1).                                           |
| Y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95;                                                    | Y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 4, GVGAHDAFDI o SEQ ID NO. 5, VVAAAVADY (Reiv. 1).                      |
| y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende:                                                              | y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: (Reiv. 3).                                                                     |
| una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171;                                                    | una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID: 6, RSSQSLLHSNGNYYLD o SEQ ID NO: 7, RSSQSLLHSNGYNYLD (Reiv. 1).              |
| una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172;                                                    | una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 8, LGSNRAS (Reiv. 1).                                                     |
| y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173.                                                  | y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 9: MQGTHPAIS ó SEQ ID NO: 11: MQSLQTPFT (Reiv. 1).                      |

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos que se unen con alta afinidad a FLT3 humano (Párrs. [0018] y [0118], Reivs. 1-13), los cuales inhiben la fosforilación inducida por FL de FLT3 de tipo salvaje y quinasas cadena abajo de las rutas MPK, PI3K y STAT5 en pacientes con leucemia y de esta manera permiten tratar el crecimiento de las células cancerosas (Párrs. [0002], [0010] y [0123]). Este documento también divulga que los anticuerpos muestran una capacidad mejorada para activar funciones efectoras inmunes corriente abajo, incluida ADCC (Párr. [0011]) y, además, los anticuerpos denominados EB10 y D4-3 se unen a un epítipo dentro del dominio 4 de FLT3 humano (Párrs. [0014], [0044] y [0136]); el anticuerpo EB10 tiene una EC<sub>50</sub> e IC<sub>50</sub> entre 0.5 y 1.0 nM, K<sub>a</sub> (1/Ms) de 3.52 x 10<sup>5</sup>, K<sub>d</sub> (1/s) de 5.5 x 10<sup>-5</sup> y una K<sub>D</sub> (M) de 1.58 x 10<sup>-10</sup>. Así mismo, el anticuerpo D4-3 tiene una EC<sub>50</sub> de 0.2 nM, IC<sub>50</sub> de 7 nM, K<sub>a</sub> (1/Ms) de 1.9 x 10<sup>5</sup>, K<sub>d</sub> (1/s) de 5.1 x 10<sup>-5</sup>

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

y una  $K_D$  (M) de  $2.7 \times 10^{-10}$  (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8). Finalmente, el documento también menciona que los anticuerpos pueden usarse solos o en combinación con un agente o tratamiento antineoplásico (Párr. [0027]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera.

No se evidencia que incluir específicamente dichas secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en dicho documento, donde se indica que el anticuerpo EB10 tiene los parámetros cinéticos  $K_a$  (1/Ms) de  $3.52 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.5 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $1.58 \times 10^{-10}$  (Tabla 8), y el anticuerpo D 4-3 tiene una  $K_a$  (1/Ms) de  $1.9 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.1 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $2.7 \times 10^{-10}$  (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-FLT3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo anti-FLT3 alternativo?

Sin embargo, las metodologías para obtener anticuerpos anti-FLT3 ya están divulgadas en el mismo documento D1, que se refiere a un método para la obtención de anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 y contempla la obtención de variantes producidas mediante mutagénesis o variantes producidas por maduración de afinidad (Párrs. [0046] – [0048]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener anticuerpos alternativos con alta afinidad a FLT3 siguiendo las metodologías divulgadas en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende el ácido nucleico, la línea celular que comprende el vector de expresión, un método para producir y purificar el anticuerpo y una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo (Párrs. [0025], [0105] y [0115] y reivs. 14-24).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

### Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que *“El Despacho insiste que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de US2009/297529 (D1).”*

*El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, puesto que divulga anticuerpos que se unen con alta afinidad a FLT3 humano, los cuales inhiben la fosforilación inducida por FL de FLT3 de tipo salvaje y quinasas cadena abajo de las rutas MPK, PI3K y STAT5 en pacientes con leucemia y de esta manera permiten tratar el crecimiento de las células cancerosas. (...)*

*(...) El Despacho concluye que D1 proporciona anticuerpos con alta especificidad a FLT3 con características mejores en términos de cinética y actividad con respecto al anticuerpo P3E10 de la solicitud como se mencionó anteriormente, y por tanto, la presente solicitud carece de nivel inventivo.*

Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

(...) i) En primer lugar, vale la pena recordar que la presente solicitud hace referencia al anticuerpo P3E10, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende:

una región variable de cadena pesada (VH) que comprende:

una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92;

una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y

una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y

una región variable de cadena liviana (VL) que comprende:

una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171;

una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y

una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173.

Por el contrario, D1 divulga el anticuerpo que se une específicamente a FLT3 humano, definido como:

Opción A

- CDRH1: SYMH (SEQ ID NO:2),

- CDRH2: IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO:3),

- CDRH3: GVGAFDAFDI (SEQ ID NO:4) o VVAAAVADY (SEQ ID NO:5),

- CDRL1: RSSQSLLHSNGNLYLD (SEQ ID NO:6) o RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:7),

- CDRL2: LGSNRAS (SEQ ID NO:8), y

- CDRL3: MQGTHPAIS (SEQ ID NO:9) o MQSLQTPFT (SEQ ID NO:11), o

Opción B:

- CDRH1: SYAIS (SEQ ID NO:13),

- CDRH2: GIIPFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:14),

- CDRH3: FALFGFREQAFDI (SEQ ID NO:15),

- CDRL1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO:16),

- CDRL2: AASSLQS (SEQ ID NO:17), y

- CDRL3: QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 18).

Así, D1 divulga anticuerpos humanos, incluidos fragmentos o porciones de los mismos, que son específicos del receptor de tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3) humano, útiles para tratar el crecimiento de células cancerosas y pueden usarse solos o en combinación con un agente antineoplásico. A la luz de lo anterior, me permito recalcar que, aunque D1 también divulga anticuerpos anti-FLT3, no divulga un anticuerpo que tenga las seis CDR enumeradas en la Reivindicación 1, tal y como lo reconoce el mismo Despacho en su análisis.

Ahora bien, me permito nuevamente señalar que las diferencias estructurales, reconocidas por el Despacho, sí brindan efectos técnicos inesperados, en particular, buenos valores de cinética y afinidad a 37°C (anticuerpo P5F7 en la Tabla 6), y además, los anticuerpos biespecíficos que comprenden los anticuerpos anti-FLT3 reclamados inducen citotoxicidad en líneas celulares de AML in vitro (Ejemplo 2 y Fig. 1), inducen la ablación tumoral en el modelo de xenoinjerto ortotópico de AML (Ejemplo 3) y redirigen eficazmente las células T autólogas para eliminar los blastos de AML ex vivo (Ejemplo 6 y las Figs. 5A a 5F)."

En respuesta a los argumentos del solicitante, se aclara que, en primer lugar no se presentaron modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio por tanto, el escrito radicado bajo número N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022 reclama un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173, de las cuales jamás se desconoció su novedad, puesto que no están reportados en el arte previo.

De esta forma, el anticuerpo reclamado en la solicitud corresponde al denominado "P3E10" en el capítulo descriptivo (tablas 1 y 2), el cual al compararlo con el arte previo carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1, dado que pese a que las seis CDRs de dicho anticuerpo difieren de las del arte previo, no ha sido posible encontrar que estas secuencias proporcionen un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en dicho documento; donde se indica que el anticuerpo EB10 tiene los parámetros cinéticos  $K_a$  (1/Ms) de  $3.52 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.5 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $1.58 \times 10^{-10}$  (Tabla 8), y el anticuerpo D 4-3 tiene una  $K_a$  (1/Ms) de  $1.9 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.1 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $2.7 \times 10^{-10}$  (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8), donde la  $K_D$  y la tasa de disociación ( $K_d$ ) de EB10 son menores que la del anticuerpo P3E10 de la solicitud para los formatos IgG y scFv (Tabla 6), en tanto que la tasa de asociación ( $K_a$ ) es comparable respecto a P3E10. En esta misma vía, el solicitante menciona que el efecto inesperado está explicado en buenos valores de cinética y afinidad a 37°C refiriendo al anticuerpo P5F7 de la Tabla 6, pero este no es el anticuerpo reclamado en la solicitud y por tanto no es posible atribuir o extrapolar efectos de otros anticuerpos al anticuerpo reivindicado.

En segundo lugar, los demás efectos reclamados en los argumentos del solicitante no se pueden atribuir específicamente al anticuerpo P3E10 reclamado, dado que en ninguno de los ejemplos que tratan de: la destrucción de células neoplásicas (Ej. 2), inducción de la ablación del tumor en modelo de xenoinjerto (Ej. 3), actividad antitumoral (Ej. 4) y la actividad citotóxica *in vitro* (Ejs. 5 y 6), se muestra el efecto asociado a dicho anticuerpo ni el efecto asociado a las CDRs particulares y por el contrario, estos ejemplos se refieren a otros anticuerpos. Por tanto, no es posible atribuir al anticuerpo reclamado en la solicitud los efectos argumentados por el solicitante.

Tampoco es posible reconocer un efecto de las CDRs respecto al anticuerpo divulgado en D1 pues, tal y como se indicó previamente, un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en D1, adicionando que, las metodologías para obtener anticuerpos anti-FLT3 también están divulgadas en el mismo documento D1, donde se divulga un método para la obtención de anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 y contempla la obtención de variantes producidas mediante mutagénesis o variantes producidas por maduración de afinidad (Párrs. [0046] – [0048]). De esta forma, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener anticuerpos alternativos con alta afinidad a FLT3 siguiendo las metodologías divulgadas en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

El solicitante adiciona que *"Como se describe en la sección de "Antecedentes" del Capítulo Descriptivo, la FLT3 es un antígeno diana que se sobreexpresa en los blastos de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (AML, por sus siglas en inglés) en comparación con las células sanas, y la presencia de este conductor oncogénico en la superficie de los blastos leucémicos brinda una oportunidad para el desarrollo de una terapia dirigida. El Capítulo Descriptivo describe diferentes anticuerpos anti-FLT3, que pueden usarse para generar linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) que utilizan un anticuerpo de cadena sencilla (scFv) específico de FLT3 derivado del anticuerpo. Los scFv pueden variar en su capacidad para interactuar con el antígeno previsto en las células tumorales para mediar en las respuestas de los linfocitos T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). Por lo tanto, es muy*

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*importante realizar una evaluación preclínica de los agentes candidatos de células CAR-T para evaluar su potencial terapéutico.*

*Las regiones de cadena pesada variable (VH) y las regiones de cadena ligera variable (VL) de los diferentes anticuerpos del desarrollo se utilizaron para generar células CAR-T como se describe en los Ejemplos 1-2 de la patente WO2018/222935 publicada el 06 de diciembre de 2018. La capacidad de dos candidatos de células CAR-T, basadas en los anticuerpos P3E10 (aquí reclamado) y P3A1 para proliferar y lisar las células diana que expresan FLT3 se evaluó mediante un ensayo de proliferación y muerte a largo plazo in vitro (véanse las páginas 101-102 de WO2018/222935 – que se anexa a esta respuesta como Anexo 1). En el ensayo, se incubaron células Molm13 que expresan FLT3 que expresan a su vez luciferasa con diferentes poblaciones de células CAR-T FLT3 y se midió la proliferación/eliminación mediante luminiscencia y recuento de células viables. Como se muestra en la Fig. 4 de WO2018/222935 (incluida abajo), las poblaciones de las células CAR-T basadas en P3E10 (anticuerpo reclamado) y P3A1 (señaladas con naranja), mostraron una mayor expansión dependiente del objetivo in vitro y una actividad citotóxica a largo plazo en comparación con otros clones, por ejemplo, P12B6 y P14G2 (señaladas con azul). (...)*

*Además, las poblaciones de las células CAR-T basadas en los anticuerpos P3E10 (aquí reclamado) y P3A1 se analizaron utilizando un modelo ortotópico in vivo de AML (como se explica en la página 102 de la solicitud WO2018/222935, adjunta como Anexo 1). Dicho ensayo señala que las células FLT3+ EOL1 que expresan luciferasa y GFP se inyectaron en ratones seguido de la administración por un periodo de 10 días de las poblaciones de células CAR-T, antes señaladas. Como se muestra en la FIG. 5 de esa solicitud y se incluye acá abajo para inmediata referencia, diferentes dosis de P3E10 (anticuerpo reclamado) y P3A1 dieron como resultado un flujo total más bajo desde los días 13-43 posteriores al implante del tumor en comparación con el control negativo, lo que demuestra la inhibición de la progresión tumoral por parte de las poblaciones de las células CAR-T basadas en los anticuerpos P3E10 (aquí reclamado) y P3A1. (...)*

*Así, la evidencia adicional aportada a través de otra solicitud de patente pero que versa sobre uno de los anticuerpos reclamados, indican claramente que las células CAR-T basadas en las regiones de la cadena VH y la cadena VL de los anticuerpos P3E10 o P3A1 mostró una mayor proliferación in vitro/muerte a largo plazo en comparación con otros clones, así como la capacidad para inhibir la progresión tumoral en un modelo ortotópico de ratón in vivo.*

*A partir de lo anterior, es evidente que el empleo del anticuerpo aquí reclamado presenta ventajas técnicas que no son divulgadas, señaladas o siquiera sugeridas por D1.”*

Notablemente, el solicitante argumenta que los efectos del anticuerpo P3E10 están divulgados en la solicitud WO2018222935, pero esta es una solicitud que difiere de la presente solicitud, que corresponde a la publicación internacional PCT WO2018220584 del 6 de diciembre de 2018. De esta manera, en el capítulo descriptivo de la solicitud bajo estudio ninguno de estos efectos está evidenciado y no es posible aceptar estos argumentos como válidos para permitir dar una luz sobre los posibles efectos del anticuerpo P3E10 que no son divulgados en la solicitud actual.

Por lo tanto, no puede concluirse que el anticuerpo P3E10 tenga efecto de actividad citotóxica y eficacia antitumoral, además, el producto reclamado en la presente solicitud (anticuerpo anti FLT3) difiere considerablemente del receptor de antígeno quimérico divulgado en la solicitud mencionada en los argumentos, puesto que se trata de moléculas diferentes y no está probado que el efecto se debe específicamente a la inclusión de las secuencias de CDRs del anticuerpo P3E10 en el CAR. Además, se le recuerda al

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

solicitante que un receptor de antígeno quimérico (CAR) comprende, además del fragmento de unión al antígeno, unos dominios transmembrana y de señalización intracelular que son esenciales para la activación efectiva de las células T. De modo que, si bien el dominio de unión al antígeno permite el reconocimiento de FLT3, de ninguna manera es posible equiparar la actividad de un CAR, que constituye una estructura más compleja, con el anticuerpo solo, aunque comprendan las mismas secuencias en sus dominios de unión al antígeno.

El solicitante afirma que *“ii) Adicionalmente, y con relación al argumento del Despacho en cuento a las pruebas de los mecanismos efectores inmunitarios de los anticuerpos anti-FLT3 de D1, en particular la insistencia en que D1 no muestra reactividad cruzada con EB10, me permito reiterar que dicho ensayo de D1 se realizó usando JM1 negativo para FLT3 (una célula de linfoblasto pre-B) o líneas celulares de control BaF3, mientras que el ensayo de la presente solicitud se realizó en tejidos sanos. Por lo tanto, considerando las diferencias entre las metodologías, el Despacho no puede simplemente extrapolar el resultado de D1 para concluir que D1 no muestra reactividad cruzada con EB10 de la misma manera que el anticuerpo P3E10, dicho análisis equivaldría el comparar peras con manzanas.*

*Sin perjuicio de lo anterior, y considerando que el Despacho extrapola que el análisis de D1 equivale a señalar que el anticuerpo de D1 no muestra reactividad cruzada con EB10, cuando el objetivo de dicho análisis no era la evaluación de eso, me permito entonces preguntarle, ¿por qué puede el Despacho extrapolar una actividad no relacionada y extraer conclusiones de la misma sin ningún soporte técnico, pero el mismo Despacho considera que las ventajas técnicas de anticuerpos estructuralmente cercanos al aquí reclamado no permiten determinar las ventajas técnicas del mismo pues esa extrapolación es inadecuada?. Incluso cuando, el mismo Despacho sigue mencionando que la actividad del anticuerpo de D1 es comparable y también igual a la actividad del anticuerpo reclamado, cuando la estructura y las metodologías de análisis son diferentes. Lo anterior únicamente evidencia que se está empleando un “análisis hindsight” o en retrospectiva, ya que las conclusiones de Despacho son demasiado selectivas e incluso contradictorias.*

*iii) Dado lo anterior, me permito insistir en que nada en D1 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los anticuerpos reclamados, ni mucho menos que una secuencia completamente diferente mantenga la afinidad por FLT3. Así las cosas, vale la pena señalar que, de acuerdo con el Manual Andino de Naciones (MAP), las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo. En otras palabras, el nivel inventivo se puede demostrar sea porque la estructura del desarrollo es inesperada, es decir, una persona medianamente versada en la materia no habría podido llegar a ella simplemente siguiendo las enseñanzas del arte previo y sin creatividad alguna, o porque existen efectos técnicos inesperados impredecibles a la luz del arte previo (...)*

*Sorprendentemente, en el presente caso, a pesar de que claramente (i) la estructura reclamada no está sugerida por el arte previo y (ii) era imposible prever que tal estructura iba a presentar una actividad determinada, el Despacho está exigiendo que se demuestre la existencia de un efecto mejorado frente a D1, un requisito que no encuentra soporte ni en el Artículo 18 de la Decisión 486, ni en el MAP y que ciertamente no corresponde al espíritu del análisis de este requisito. (...)*

*Como se ha señalado, y contrario al análisis del Despacho, para superar la objeción de nivel inventivo, la solicitud debe cumplir al menos uno de los requisitos antes señalado, no ambos. En este caso, y como reconoce el Despacho en su análisis, la estructura de*

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*los anticuerpos reclamados es inesperada a la luz de las enseñanzas de D1, es decir, en el hipotético caso que el anticuerpo reclamado presentara una actividad similar a la de D1, que como se señaló más arriba no es el caso, el Despacho tendría que reconocer el nivel inventivo del anticuerpo reclamado, porque nada en dicho documento habría motivado de forma puntual y específica a la persona medianamente versada en la materia a las secuencias de las CDR de los anticuerpos aquí reclamados, y mucho menos que dicho anticuerpo presentara una afinidad por FLT3.*

*Durante 4 exámenes, la SIC ha fallado en explicar los detalles que en D1 motivarían a producir las secuencias específicas reclamadas, pues ni siquiera existe similitud estructural entre las secuencias reclamadas en la Reivindicación 1 y D1, y se ha dedicado a indicar que siguiendo las enseñanzas generales de ese mismo documento para modificar secuencias la persona medianamente versada en la materia, habría llegado a esas secuencias específicas. Lo anterior no es suficiente para justificar por qué dicha persona habría diseñado las secuencias específicas reclamadas; de hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante 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” (énfasis fuera del texto), lo que simplemente no ha ocurrido en este caso pues el Despacho no ha logrado explicar con detalles esas enseñanzas que llevarían de forma inmediata a las secuencias reclamadas.*

*Así, en el momento de la realización del examen de fondo, el Despacho 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 los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen.*

*El Despacho tampoco ha podido explicar cómo era predecible que unas secuencias estructuralmente diferentes, pudieran generar una actividad como la demostrada (así fuera idéntica a la de ese mismo documento). De hecho, se explaya el Despacho en desconocer la información contenida en la solicitud porque NO se refiere al anticuerpo reclamado, y alega que no puede extrapolarse la actividad de unos sobre otros estructuralmente diferentes, sin embargo, eso es precisamente lo que hace el Examinador al analizar el anticuerpo desarrollado y reclamado y el de D1. Lo cierto es que si el argumento técnico se sostiene en un escenario, se debe sostener en otro similar; en otras palabras, no puede el Despacho utilizar un argumento para desestimar la información aportada, y el mismo argumento para soportar sus conclusiones equivocadas. Si tomamos como cierto que la actividad de un anticuerpo no es extrapolable a otro distinto, entonces la actividad del anticuerpo reclamado con sus secuencias estructuralmente diferentes debe ser reconocida como impredecible.*

*Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones son “mejores” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso (siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486).*

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

*Por lo anterior, es claro que la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los anticuerpos de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada. Lo anterior, se vuelve notorio, cuando el Despacho insiste en la carencia de nivel inventivo, pese a reconocer las diferencias estructurales de los anticuerpos, se comparan ensayos en líneas celulares completamente diferentes concluyendo que ambos desarrollos no presentan reactividad cruzada y no reconociendo los efectos técnicos argumentando que éstos deben ser mejores a los de D1. En este sentido, 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 del Despacho solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.*

*iv) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes anticuerpos alternativos mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en D1, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de “posibilidad de alcanzar”, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia podría haber desarrollado el anticuerpo aquí reclamado, sino en si dicha persona lo habría hecho guiada por las enseñanzas del arte previo.*

*v) 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 el anticuerpo aquí reclamado, y sus efectos técnicos no habrían podido ser predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Despacho. 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 dicho anticuerpo. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la materia reclamada sea reconocido.*

*2. Finalmente, 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.”*

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, esta oficina considera que en D1 se presenta evidencia de que el anticuerpo EB10 no muestra reactividad cruzada, dado que no se une a otros antígenos presentes en las células JM1 (negativo para FLT3) (Tabla 9), esta es una forma válida de mostrar que el anticuerpo anti-FLT3 no se une a otros antígenos diferentes a la diana, donde además este anticuerpo es capaz de unirse a FLT3 en células de leucemia (tabla 9). Debe mencionarse que el anticuerpo EB10 de D1 muestra ser muy eficaz a muy bajas dosis, de acuerdo con estudios farmacéuticos de dosis repetidas, donde el umbral para la máxima eficacia estaba entre 2 y 10 µg/ml (Párr. [0164]). Por tanto, no es claro el argumento del solicitante respecto a que no es una forma válida de evaluar la reactividad cruzada, solamente porque las células no son sanas o porque se trate de otra línea celular. Si el anticuerpo presentara reactividad cruzada se

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

habría unido a otros antígenos en la célula, pero este no fue el caso como se evidencia en la tabla 9. Por tanto, no es claro el argumento del solicitante en el cual se indica que el examinador extrapola información de un ensayo diferente para indicar la ausencia de reactividad cruzada del anticuerpo EB10 del arte previo, puesto que es un ensayo totalmente válido para evaluar dicha actividad.

De acuerdo con el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina la materia a patentar debe cumplir con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Respecto a la novedad, se ha mencionado durante los cuatro exámenes de patentabilidad realizados que el anticuerpo de la solicitud difiere del anticuerpo anti-FLT3 de D1 en las secuencias de las CDRs, lo cual permite afirmar que es un anticuerpo nuevo, que no está divulgado en el arte previo.

Sin embargo, cuando se realiza la evaluación de nivel inventivo no es posible evidenciar un efecto sorprendente del anticuerpo. Pues, pese a la diferencia estructural con los anticuerpos divulgados en el arte previo, no es posible encontrar el efecto que presentan tales secuencias y que permitirían proporcionar un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al anticuerpo de D1, teniendo en cuenta que los efectos reclamados en los argumentos del solicitante no corresponden al anticuerpo que se reclama en la solicitud, que corresponde al P3E10 en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo y con las secuencias que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022. Los ejemplos proporcionados en la descripción permiten evidenciar que el anticuerpo P3E10 tiene una prueba de cinética donde no es posible atribuir un efecto a las CDRs, más allá de su capacidad de unión a FLT3, por tanto, es importante mencionar que el  $K_D$  del anticuerpo EB310 divulgado en D1 (Tabla 8) es menor que el  $K_D$  de P3E10 en cualquiera de los dos formatos (Tabla 6), es decir, que tiene una afinidad mejorada. Además, el anticuerpo EB10 tiene los parámetros cinéticos  $K_a$  (1/Ms) de  $3.52 \times 10^5$  y  $K_d$  (1/s) de  $5.5 \times 10^{-5}$  (Tabla 8), y el anticuerpo D 4-3 tiene  $K_a$  (1/Ms) de  $1.9 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.1 \times 10^{-5}$  y una  $K_D$  (M) de  $2.7 \times 10^{-10}$  (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8), los cuales muestran una baja tasa de disociación ( $K_d$ ) y mejores que el anticuerpo P3E10 y unas buenas tasas de asociación ( $K_a$ ) que son comparables con las presentadas por el anticuerpo P3E10 tanto en formato IgG como en formato scFv (tabla 6 del capítulo descriptivo).

Respecto a los demás efectos reclamados por el solicitante en los argumentos, debe reiterarse que no se pueden atribuir al anticuerpo reivindicado, dado que en ninguno de los ejemplos que tratan de: la destrucción de células neoplásicas (Ej. 2), inducción de la ablación del tumor en modelo de xenoinjerto (Ej. 3), actividad antitumoral (Ej. 4) y la actividad citotóxica *in vitro* (Ejs. 5 y 6), se muestra el efecto asociado al anticuerpo reclamado (P3E10) ni el efecto asociado a las CDRs. Así las cosas, se reitera que un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en D1, sumado a esto, el anticuerpo divulgado en D1 es capaz de disminuir la proliferación de células cancerosas en varias líneas celulares de leucemia (Párrs. [0002], [0010] y [0123]).

No es claro por qué razón habría lugar a extrapolar efectos de otros anticuerpos del capítulo descriptivo al anticuerpo de la presente solicitud como erróneamente lo argumenta el solicitante. Tampoco es cierto que los exámenes de patentabilidad mostraron que se extrapolaba efectos del arte previo a lo mostrado en D1, puesto que los ejemplos de la anterioridad permiten con contundencia evidenciar la actividad cinética del anticuerpo EB310. Por lo cual, no es claro el argumento del solicitante en términos de definir de esta manera el análisis realizado por el examinador, el cual se llevó a cabo siguiendo todas las normativas vigentes y los procedimientos estipulados en esta Oficina.

## Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Por tanto, no puede negarse que D1 ya divulga las metodologías para obtener anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 con alta afinidad y contempla la producción de anticuerpos madurados por afinidad o con sustituciones respecto a los allí divulgados. De igual manera, las metodologías para generar anticuerpos dirigidos a un antígeno conocido hacen parte del conocimiento general de la persona normalmente versada en la materia, por lo que, en vista de que no hay un efecto técnico asociado a la obtención de un anticuerpo que comprenda específicamente las secuencias de CDRs reivindicadas, no es posible reconocer el nivel inventivo de la materia reclamada. Esta última es la razón por la cual la materia se objetó en todas las ocasiones por nivel inventivo y no por análisis en retrospectiva como sugiere el solicitante en sus argumentos. Además, en dichos argumentos se pretende extrapolar efectos de otros anticuerpos presentados en la descripción para el anticuerpo de la presente solicitud, lo cual no es posible.

De esta forma, de ninguna manera son extrapolables los efectos de otros anticuerpos divulgados en el capítulo descriptivo, como es el caso de P5F7 en el anticuerpo reclamado en la solicitud, que es el anticuerpo P3E10 de acuerdo con las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera y las CDRs de las mismas. Tratándose de diferentes anticuerpos la actividad biológica es diferente.

Finalmente, respecto al argumento del solicitante según el cual: *“nada en D1 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los anticuerpos reclamados, ni mucho menos que una secuencia completamente diferente mantenga la afinidad por FLT3”*. Es preciso reiterar que la obtención de anticuerpos alternativos dirigidos a un antígeno ya conocido forma parte del quehacer rutinario de la persona normalmente versada en la materia y además, está divulgado en el documento D1, puesto que describe las metodologías para obtener anticuerpos anti FLT3 y que se unen específicamente al dominio 4 de la proteína, es decir, la misma región a la que se une el anticuerpo reivindicado. Adicionalmente, vale la pena resaltar que el solicitante no *“diseñó”* el anticuerpo reivindicado, sino que se limitó a seleccionar los anticuerpos obtenidos mediante las técnicas rutinarias divulgadas en D1, analizando su capacidad de unirse a FLT3. De manera que, el hecho de incluir secuencias diferentes y que aun así se mantenga la afinidad por FLT3 no es un argumento convincente para reconocer el nivel inventivo del anticuerpo reclamado, puesto que su capacidad de unión a dicho antígeno es lo mínimo que se espera de un anticuerpo anti-FLT3 y como ya se mencionó, no se demostró ningún otro efecto asociado a las secuencias específicas que constituya una contribución al estado de la técnica.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0013611 el 20 de enero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPO ANTI-FLT3, MÉTODO PARA PRODUCIRLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, la Superintendente de Industria y Comercio,

### RESUELVE

**ARTÍCULO 1:** Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

Resolución N° 43681

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

**ARTÍCULO 2:** Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

***“ANTICUERPO ANTI-FLT3, MÉTODO PARA PRODUCIRLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”***

**ARTÍCULO 3:** Notificar el contenido de la presente resolución a PFIZER INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 31 de julio de 2023

**LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**



Firmado digitalmente  
por: MARIA DEL  
SOCORRO PIMIENTA  
CORBACHO  
Fecha: 2023.07.31  
12:05:36 COT  
Razón: Validez jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.