

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 2030**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el  
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

**CONSIDERANDO**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de septiembre de 2002, bajo el número 02079394, entro a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTICUERPOS MONOCLONALES AL RECEPTOR LDL HUMANO, SU PRODUCCIÓN Y USO", que correspondía a la solicitud internacional número PCT/IL01/00216.

**SEGUNDO:** Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 45 y 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

**CUARTO:** Que mediante escritos radicados el 22 de septiembre y 6 de diciembre de 2006 y 19 de noviembre de 2007, el solicitante atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

**QUINTO:** Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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".

**SEXTO:** Que las nuevas reivindicaciones 1 a 9, contenidas en los folios 283 y 284, además de no guardar unidad de invención, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

2030

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN 2030**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

**1. Objeto de la invención**

La solicitud propone un anticuerpo monoclonal, que específicamente reconoce y se liga al receptor LDL humano, y más específicamente a LDLR +291, que no se trata del anticuerpo monoclonal C7. Dicho anticuerpo puede ser producido por los hibridomas depositados bajo los números CNMC I-2390, CNMC I-1291, CNMC I-2392, CNMC I-2393. Los anteriores anticuerpos pueden ser usados para la detección y cuantificación de LDLR humano en métodos como ELISA, Western blot. Adicionalmente, dichos anticuerpos son capaces de inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, al poner en contacto las células con el anterior mAb antes de la infección.

También hace parte de la invención, el método para preparar anticuerpo monoclonal que comprende generar un hibridoma clonado que comprende una célula de vaso de mamífero inmunizado con hsLDLR +291 y una célula linfoide en medio líquido o en abdomen de mamífero, para permitir que se produzca y se acumule el anticuerpo monoclonal.

**2. Descripción**

El artículo 28 de la Decisión 486 señala que: "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención" (subrayado del Despacho).

En virtud de la norma en mención, se considera que es importante resaltar el hecho de que la divulgación de la materia reivindicada tiene como objetivo principal permitir al examinador una valoración completa del estado de la técnica, con el ánimo de determinar las posibles ventajas y aportes relevantes con respecto a la materia conocida, además de garantizar el acceso a esta tecnología como cimiento de investigaciones venideras.

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION<sup>W</sup> - 2039**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

Sin embargo, en el presente caso, no existe sustento experimental que permita establecer que todos los anticuerpos obtenidos a partir de los hibridomas reivindicados presentan ventajas con respecto a la tecnología anterior, pues solo se efectuaron ensayos que podrían dar indicios de la capacidad de inhibir la replicación de Hep CV, para 3 anticuerpos Mab 12.6, Mab 28, Mab 29.8.

Así las cosas, no se encuentra a lo largo del capítulo descriptivo de la solicitud completo sustento de la materia reclamada, que permita establecer las verdaderas ventajas técnicas y el aporte que el interesado efectúa al estado de la técnica, situación ésta que permite establecer que se desconoce lo señalado en el mencionado artículo 28c) y e).

**3. Unidad de invención**

El artículo 25 de la Decisión 486 establece que "la solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

De esa manera, una solicitud solo puede referirse a una invención o a un grupo de invenciones relacionadas de tal manera entre sí que conformen un único concepto inventivo general. Cabe indicar que la aplicación de esta norma por lo general está vinculada con un examen de búsqueda documental y la consiguiente valoración de novedad y de nivel inventivo.

Ahora bien, en los Oficios trasladados con motivo del requerimiento oficial de fondo, se advirtió claramente al solicitante, que para que diferentes moléculas (anticuerpos) puedan ser consideradas como un mismo objeto, deben presentar una estructura común (nueva e inventiva) así como una función o actividad común demostrada.

El solicitante argumenta en la respuesta presentada el 19 de noviembre de 2007, que los anticuerpos reclamados sí presentan una relación estructural, porque todos presentan el mismo Isotipo de inmunoglobulina, que es IgG1.

Sin embargo, este isotipo no es nuevo, no es inventivo, de hecho es producto del sistema inmune del mamífero estimulado, no constituye una creación de la actividad inventiva del solicitante y por lo tanto no puede ser considerado como concepto común nuevo e inventivo que vincule todos los anticuerpos anti LDLR reivindicados. De hecho, los anticuerpos anti LDR de las anterioridades también pueden presentar ese mismo isotipo.

Por otra parte, también establece en su memorial que: i) todos los anticuerpos se obtuvieron utilizando el antígeno del receptor LDL humano soluble; ii) todos especifican (entendido como son específicos para) el LDLR soluble humano; y, iii) todos son capaces de inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 2030**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

Sobre ese particular, este Despacho ratifica que al no efectuar la caracterización estructural de los anticuerpos (mediante las secuencias novedosas e inventivas no existentes en el estado de la técnica) no se puede establecer si constituyen un mismo objeto o no. Como ya se mencionó, la definición de la molécula que reconocen no puede constituir el concepto común inventivo, porque moléculas diferentes estructuralmente se pueden unir a un mismo target. De igual manera, el método de producción de los anticuerpos monoclonales tampoco puede representar el concepto vinculante nuevo e inventivo, dado que la técnica del hibridoma ya había sido empleada para la obtención de anticuerpos anti-LDLR.

Por ultimo, es imperativo observar que la divulgación de la descripción contradice el postulado del solicitante, según el cual "todos son capaces de inhibir la replicación del virus de la hepatitis C", pues si se observa la figura 3 se encuentra que se evaluaron únicamente 3 anticuerpos: Mab 12.6, Mab 28, Mab 29.8, en donde el Mab 28 NO inhibe la replicación de HCV. Es decir, además de no evaluar todos los anticuerpos reivindicados (solo 3 de los 5), 1 de los evaluados no cumple con el efecto técnico deseado.

Así pues, los 5 hibridomas reclamados no presentan una estructura común novedosa e inventiva ni la misma actividad, de manera que las reivindicaciones 1 a 6 no cumplen con el requisito de unidad de invención, como tampoco pueden llegar a demostrar altura inventiva.

Se observa, entonces, que las correcciones allegadas no subsanan las objeciones de fondo oportunamente trasladadas al solicitante, por lo que, a pesar de la respuesta, persiste la falta de unidad de invención de la solicitud, lo que contraría el mencionado artículo 25 de la norma supranacional andina.

#### **4. Determinación del estado de la técnica**

##### **4.1 Fecha determinante para el análisis comparativo**

Las fechas para determinar el estado de la técnica son el 13 de marzo y 23 de octubre de 2000, que corresponden a las fechas de la prioridad reclamada respecto de las solicitudes IL 135025 e IL 139217.

La prioridad fue tomada en cuenta para efectos del estudio de patentabilidad, según se evidencia en los folios 221 y 268 del expediente en estudio.

##### **4.2 Documentos del estado de la técnica**

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad y relacionados con la materia

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION<sup>ª</sup> - 2030**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

de la solicitud en estudio:

| N° | Documento                                                                       | Título                                                                                                                     | Fecha de publicación |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | Van Driel et al. The journal of Biological Chemistry vol 264, No 16,            | Stoichiometric binding of low density lipoprotein (LDL) and monoclonal antibodies to LDL receptors in a solid phase assay" | 5 junio de 1989      |
| 2  | V. Agnello et al. Proceedings of the National Academy of sciences of the USA    | Hepatitis C virus and other flaviridae virus enter cells via low density lipoprotein receptor                              | 1999-10-26           |
| 3  | Van Driel et al, The journal of biological chemistry Vol 262 No 33, 16127-13134 | Self association of the low density lipoprotein receptor mediated by the cytoplasmic domain                                | 1987                 |

### 5. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

En este contexto, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho:

"Este requisito, previsto por el artículo 4 de la Decisión 344, que exige que la invención tenga nivel inventivo, presupone que la misma represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, lo que no impide que se alcance la regla técnica propuesta utilizando procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, aunque tampoco debe constituir el resultado de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente para un experto medio en esa materia técnica. 'El experto medio deberá poseer experiencia y contar

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION-<sup>24</sup> 2030**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

con un saber general en la materia y con una serie de conocimientos en el campo específico de la invención'. (Proceso 43-IP-2002, publicado en la G.O.A.C. N° 870 de 9 de diciembre de 2002, caso: FORMULACIONES DE PEPTIDOS HIDROSOLUBLES DE LIBERACIÓN RETARDADA)...

"En consecuencia, a efectos de examinar el nivel inventivo, la Oficina Nacional Competente se fijará en el estado de la técnica existente y en lo que ello representa para una persona del oficio normalmente versada en la materia; esto es que, a la luz de los identificados conocimientos existentes en el área técnica correspondiente, se verá si para un experto medio en esa materia técnica —sin que llegue a ser una persona altamente especializada— pueda derivarse de manera evidente la regla técnica propuesta".<sup>1</sup>

En el presente caso, la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para *un experto medio en el arte correspondiente*, a la luz de los identificados conocimientos existentes en el área técnica correspondiente, puede derivarse de manera evidente la regla técnica allí propuesta.

Como ya se dijo, las reivindicaciones 1 a 6 reclaman anticuerpos monoclonales contra el receptor de LDL, que son obtenidos por la técnica del hibridoma empleando péptidos sintéticos que comprenden residuos presentes en el receptor LDL soluble humano y que presentan actividad antiviral. Se indican los 5 hibridomas depositados ante la ATCC. Y, las reivindicaciones 7 a 9 reclaman métodos para la producción de los anteriores anticuerpos monoclonales, para la purificación de LDL-R soluble y para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

Ahora bien, el documento D1 revela previamente varios anticuerpos monoclonales contra LDL-R humano (HL1, C7, 15C8, 4A4) que se usan en fase sólida para la detección de LDL-R y que son preparados por la técnica del hibridoma. Los anteriores anticuerpos presentan como propiedad intrínseca un efecto antiviral.

Por su parte, el documento D2 revela previamente un anticuerpo anti LDL-R denominado C7 que exhibe un efecto antiviral (contra hepatitis C y flaviviridae) dada su unión al receptor LDL.

Y, el documento D3 divulga de manera previa el descubrimiento de ciertas propiedades del receptor LDL, en el cual se efectuaron diferentes mutaciones con el objeto de establecer los mecanismos de internalización de dicho receptor. En el mismo estudio se empleó un anticuerpo IgG-HL1. El anterior anticuerpo fue producido usando un péptido sintético que se une a los residuos 163 a 174 del receptor humano de LDL, presente en la porción soluble de dicho receptor (de la misma forma que se obtuvieron los anticuerpos de

<sup>1</sup> PROCESO 138-IP-2006, sentencia de interpretación prejudicial del 4 de octubre del 2006.

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 2030**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

la presente solicitud).

Se observa además, que la respuesta al problema técnico que se pretende resolver, es entonces proporcionar anticuerpos monoclonales alternativos anti LDL-R y su uso en la inhibición de la replicación de HCV.

Sin embargo, los anticuerpos anti LDL-R son bien conocidos en el estado del arte, especialmente a partir de las anterioridades D1 a D3, así como la técnica del hibridoma que es de uso convencional para la preparación de anticuerpos monoclonales, conocida por décadas por los técnicos de la materia.

Adicionalmente, y teniendo en cuenta que tras la lectura de todo el capítulo descriptivo no se encuentra evidencia experimental de que los anticuerpos de la presente invención exhiban un efecto sorprendente o inesperado respecto de los ya conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo sobre C7, resulta que la materia reclamada en las cláusulas 1 a 9 se deriva evidentemente del estado del arte.

No obstante la claridad anterior, el solicitante indica en su respuesta al Oficio No. 10210, que los anticuerpos de la solicitud se obtienen utilizando un antígeno del receptor LDL humano soluble altamente purificado (epitopes tridimensionales), que representan una "nueva calidad" para los antígenos utilizados en la producción de anticuerpos anti LDLR que da como resultado anticuerpos específicos para LDLR soluble humano, mientras que los anticuerpos similares del estado de la técnica se produjeron utilizando LDLR parcialmente purificado o péptidos sintéticamente cortos.

A lo anterior, este Despacho manifiesta que es imposible afirmar que los anticuerpos de la anterioridad eran menos específicos para el LDLR soluble humano que los reivindicados en la presente solicitud, pues el solicitante aun conociendo el estado de la técnica no efectuó comparaciones entre los mAbs de la presente solicitud y los previamente divulgados. De tal suerte, el anterior argumento sin un sustento experimental constituye una mera suposición.

Adicionalmente, el solicitante menciona que una persona versada en la materia no tenía motivación alguna para ensayar el "LDLR+291" soluble humano (es decir, la forma del receptor soluble humano que incluye las secuencia ASP+4 a Glu +291 de la secuencia soluble de LDLR) para generar anticuerpos monoclonales, cuando la enseñanza en el arte es que los anticuerpos contra el dominio de unión del ligando son difíciles de obtener.

Al respecto, cabe puntualizar que la anterioridad D3 revela un anticuerpo IgG-HL producido usando un péptido sintético, que se une a los residuos 163 a 174 del receptor humano de LDL, presente en la porción soluble de dicho receptor (de la misma forma que se obtuvieron los anticuerpos de la presente solicitud). Es decir, contrario a

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN** 2030

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

lo que afirma el solicitante, ya se habían desarrollado en el estado de la técnica anticuerpos dirigidos a la porción soluble del LDLR humano. De esa manera, no cabe duda de que sí existían motivaciones a emplear péptidos de dicha región para inducir la producción de anticuerpos monoclonales contra ésta.

Visto lo anterior se puede concluir, que la identificación de un epítope apropiado para la generación de anticuerpos no es suficiente para atribuirle el nivel inventivo al anticuerpo generado, si dicho anticuerpo en sí mismo no representa un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica. Como ya se mencionó en el aparte de unidad de invención, en la presente solicitud no existe evidencia experimental que soporte el postulado de que los anticuerpos de la presente invención representan un verdadero aporte al estado de la técnica. De hecho, desde el principio el solicitante ha hecho énfasis en que en su reclamación no se incluye el anticuerpo C7, lo que indica que él es consciente de la similitud que puede existir entre dicho mAb y los aquí reivindicados.

Además, a lo largo de su solicitud no efectuó ensayos comparativos entre sus anticuerpos y los existentes en el estado de la técnica, como C7, que le permitieran demostrar que sus anticuerpos verdaderamente exhiben efecto técnico inesperado. De la información suministrada solo se puede deducir que los anticuerpos MAb 12.6 y 29.8 pueden inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, actividad que ya se conocía para C7 (D2).

Por lo tanto, se puede concluir que la invención reclamada se deriva de manera evidente del estado de la técnica, y resulta obvia para un *experto medio en el arte correspondiente*, motivo por el cual se considera que la invención de las reivindicaciones 1 a 9 de la solicitud en estudio, no cumple con el requisito de nivel inventivo definido en el mencionado artículo 18 de la Decisión 486.

#### **6. Respuesta a los argumentos del solicitante**

Con relación a los comentarios del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se considera lo siguiente:

- Dice el solicitante que los anticuerpos reivindicados si presentan altura inventiva, porque presentan como estructura común el isotipo de inmunoglobulina IgG1 y además i) todos los anticuerpos se obtuvieron utilizando el antígeno del receptor LDL humano soluble, ii) todos especifican (entendido como son específicos para) el LDLR soluble humano y iii) todos son capaces de inhibir la replicación del virus de la hepatitis C.

Sobre el particular cabe anotar, que los 5 hibridomas reclamados no presentan estructura común novedosa, toda vez que la estructura que el solicitante indica como común es la presente en un sinnúmero de anticuerpos y es una estructura

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION N° 2030**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

que además existe de manera espontanea en la naturaleza. Además, no todos los anticuerpos exhiben la misma actividad, tal como se muestra en la figura 3. El método de obtención de mAbs que consiste en identificar un epítipo adecuado y generar anticuerpos contra dicho antígeno mediante la técnica del hibridoma, es conocida por cualquier técnico en la materia desde hace décadas y por lo tanto no puede ser considerada como el concepto novedoso que vincula todos los anticuerpos.

- Así mismo, asegura que los anticuerpos de la solicitud si exhiben altura inventiva, porque se obtienen utilizando un antígeno del receptor LDL humano soluble altamente purificado (epitopes tridimensionales), que representa una "nueva calidad" para los antígenos utilizados en la producción de anticuerpos anti LDLR dando como resultado anticuerpos específicos para LDLR soluble humano. Adicionalmente, no existía motivación a ensayar el "LDLR+291" soluble humano (es decir la forma del receptor soluble humano que incluye las secuencia ASP+4 a Glu +291 de la secuencia soluble de LDLR) para generar los anticuerpos mencionados.

Tal como se mencionó anteriormente, la identificación de un epítipo apropiado para la generación de anticuerpos no es suficiente para atribuirle el nivel inventivo al anticuerpo generado, si dicho anticuerpo en sí mismo no representa un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica. Como ya se mencionó en los numerales 2 y 3 de la presente resolución, en la solicitud en estudio no existe evidencia experimental que soporte el postulado de que los anticuerpos de la presente invención representan un verdadero aporte al estado de la técnica.

Como se observa, los comentarios del solicitante efectuados con motivo de la notificación de fondo, fueron sencillamente desvirtuados, por ello se puede ratificar que la invención en cuestión, carece de nivel inventivo.

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO:** Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "ANTICUERPOS MONOCLONALES AL RECEPTOR LDL HUMANO, SU PRODUCCIÓN Y USO".

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad Applied Research Systems Ars Holding N.V., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION<sup>o</sup> 2030**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT N° 02079394

Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., a los

30 ENE. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES**

Doctor  
**EMILIO FERRERO**  
Carrera 4 N° 72 – 35  
Bogotá D.C.

