

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN^m - 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 45 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 19118 del 27 de abril de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "MOLECULAS DE ENLACE TERAPEUTICAS".

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 27 de mayo de 2009, bajo el número 03 075554 00014-0000, la doctora Dilia Maria Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis Ag, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y en su lugar: "se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante".

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, en síntesis de la siguiente manera:

Manifiesta la recurrente: "En relación con los argumentos presentados por ese despacho tanto en la resolución impugnada No. 19118 como en el concepto técnico No 457 es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar el nivel inventivo de la invención, toda vez que ese despacho no realizó un análisis apropiado de los requisitos de patentabilidad, en especial del nivel inventivo. Hizo la búsqueda de documentos sin hacer el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que afrontó el solicitante en el momento antes que la solicitud fuera conocida. Adicionalmente, evidencia que la invención no fue comprendida.

"En este sentido, la Oficina de patentes incurre en el error de realizar un estudio de tipo hindsight el cual no es permitido para la evaluación del nivel inventivo de la invención. Esto claramente llevó a esa oficina a una evaluación inadecuada de la altura inventiva de la invención en estudio, pues al no haber tenido en cuenta los lineamientos y la doctrina para realizar una apropiada evaluación del nivel inventivo, lo cual condujo a una aplicación errónea de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, debido a que no tuvo en cuenta el estado de la técnica y no pudo demostrar cómo una persona medianamente versada en el campo técnico, habría llegado de manera evidente a partir de los documentos citados a la materia objeto de la solicitud en estudio, es decir, que su análisis fue incorrecto y producto de un enfoque de tipo hindsight."

La recurrente transcribe los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 y continua "Lo

51431

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

anterior significa que las dos referencias escogidas por ese despacho en el examen de búsqueda, fueron seleccionadas partiendo del conocimiento de la invención en estudio **sin tener en cuenta cuál era el estado del arte en el momento de la fecha de prioridad reconocida de la presente solicitud.**

"En este sentido, es notable cómo ese Despacho viola estos artículos pues desconoció la altura inventiva de la presente invención frente a lo divulgado en el estado del arte justo antes de la presentación de prioridad de esta invención, es decir, del **12 de febrero de 2001.** También es claro, cómo la Superintendencia de Industria y Comercio no tuvo presente el significado de la expresión '**estado de la técnica**', pues tomando como punto de partida la misma invención, es decir, efectuando la búsqueda a *posteriori*, **no realizó el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que habría tenido que confrontar una persona medianamente versada en la técnica en un momento en el que la presente invención no era conocida.**

"(...) Sobre este particular, nos permitimos dirigir la atención de esa Oficina al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado por la OMPI en 2004, específicamente al numeral 10.2 que versa sobre el método para la evaluación del nivel inventivo, ubicado en la página 78 segundo párrafo donde se establece que: '**se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida es decir antes de la invención.**' (El resaltado es nuestro)

"Es así que, es notable la manera cómo la Superintendencia **no hizo dicho esfuerzo,** ya que a la luz de sus argumentos dados por dicha entidad, citados anteriormente, se trató de 'armar' el objeto de la solicitud en estudio a partir de características aisladas encontradas en los dos documentos.

"En este sentido, nos permitimos hacer énfasis en el hecho que D3 enseña anticuerpos monoclonales (mAb) TES-C21(c21) que reconocen **un epítipo sobre la inmunoglobulina E y por lo cual presenta un potencial como agente terapéutico en pacientes con alergias mediadas por dicha inmunoglobulina.** Este documento no se encuentra para nada relacionado con el campo técnico de la solicitud en estudio, lo único sería el hecho que enseña que el anticuerpo C21 de ratón es **humanizado** mediante la inserción de CDRs a través de un diseño que emplea un modelo molecular construido especialmente de las regiones variables C21 de ratón.

"En este sentido, como se mencionó en nuestra respuesta del 17 de marzo de 2008,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

la parte relevante mencionada en D3 es la selección de las regiones marco FRs que sirven como andamiaje para las regiones variables humanas. Sin embargo, la anterioridad D3 no enseña o sugiere que un anticuerpo podría presentar una especificidad de enlace tanto para CD45RO como para CD45RB para tratar enfermedades relacionadas con las células T. como así lo revela la presente invención. Por lo tanto este documento no puede ser señalado como relevante para ser combinado con las enseñanzas del documento D2 para desvirtuar la altura inventiva de la solicitud en cuestión, pues una persona versada medianamente en la materia no habría encontrado ninguna motivación para buscar dentro de las enseñanzas de D3 alguna información que lo condijera de manera evidente a los anticuerpos de la presente invención.

"Si bien D3 muestra la técnica de humanización de anticuerpos, también es cierto que lo hace para otra clase de anticuerpo, lo cual no asegura que al realizar dicho proceso sobre otra clase de anticuerpos mejorara la capacidad de respuesta del anticuerpo o que el mismo se pudiera unir de manera específica a dos de las tres alternativas de los exones A, B y C del gen CD45, es decir a las isoformas CD4RO y CD4RB.

"En consecuencia, es claro que la citación del documento D3 por parte de ese despacho, es el resultado de una evaluación *a posteriori* sin realizar un esfuerzo intelectual para colocarse en la situación vivenciada por un técnico medianamente versado en la materia justo antes que la invención fuera conocida.

"Adicionalmente, y con todo respeto, es un error conceptual de esta forma afirmar que la humanización aplicada a otro anticuerpo y en especial a un anticuerpo que no tienen ninguna semejanza en la secuencia de aminoácidos como es el anticuerpo A6, aunque todo técnico versado en la materia sabe que el ideal es trabajar con anticuerpos humanizados, el problema que enfrenta dicho técnico es cómo humanizar un anticuerpo sin que ello conlleve un cambio importante en la estructura secundaria y cuaternaria del anticuerpo. Respetuosamente recordamos a ese despacho que cualquier modificación en una proteína lleva a un arreglo diferente y en la mayoría de los casos dicho arreglo afecta la unión del anticuerpo con el antígeno. Ningún técnico medianamente versado en la materia habría tomado como base para la humanización del anticuerpo A6, un anticuerpo cuya secuencia de aminoácidos es absolutamente distinta como es el caso de C21 y menos aún habría podido llegar a que la humanización exitosa se lograría mediante la secuencia de aminoácidos que se propone en la presente invención. La afirmación errada de ese despacho es tan equivocada como afirmar que un microorganismo recombinante no es inventivo porque ya se conocen las técnicas de ingeniería genética para modificarlo.

"De otra parte, en relación con el documento D2, ese despacho afirma en la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

resolución impugnada que: *'...tal como fue mencionado en el numeral anterior, D2 ya había divulgado una molécula con la misma actividad observada en la de la presente solicitud, es decir, con capacidad de unirse a las isoformas CD45RB y CD45RB, de allí que la molécula descrita en la anterioridad también sea de enlace, es más, D2 incluso revela que A6 es un anticuerpo con características similares pero no idénticas a UCHL 1, siendo su principal diferencia la subpoblación de células con las cuales se unen (folio 327, último Párrafo).'*

"En relación con estas afirmaciones, nos permitimos manifestar que el documento D2 no hace ninguna mención en cuanto a la aplicación terapéutica de los anticuerpos descritos en él. Es más, D2 únicamente hace referencia a la investigación del anticuerpo A6 a subtipos particulares de células T, es decir, que lo sugerido por D2 es que dicho anticuerpo es una herramienta útil para la identificación de subtipos específicos de células T.

"Adicionalmente, no es cierto que la anterioridad hubiese ya revelado una molécula que tuviera capacidad de enlazarse a CD45RO y CD45RB. Sobre este particular respetuosamente dirigimos la atención de ese despacho al resumen del documento D2, donde se pone de manifiesto que estudios de inmunoprecipitación y tinción de líneas celulares transfectadas con iso formas del antígeno común leucocitario (LCA) muestran que el anticuerpo A6 reconoce un **único epítopo fuertemente expresado sobre la isoforma MW (P-180) del LCA y también a la isoforma débilmente expresada de p-190 codificada por el exon B y la p-205 codificada por los exones A y B.**

"Esto se encuentra en claro sentido con lo manifestado por el solicitante en la parte del estado de la técnica expuesto en la página 4 en la memoria descriptiva de la invención, toda vez que era claro que ya se conocían algunos anticuerpos monoclonales que reconocen un epítopo común a **todas las isoformas** y otros como el caso del anticuerpo de D2 que tienen una especificidad restringida, como el anticuerpo del documento D2 a CD45RA y CDR45B ya que este anticuerpo, como así lo demuestra el resumen, depende de los axones reconocidos A y B que son epítopos sensibles a la tripsina. No obstante, D2 en ninguna parte señala que el anticuerpo A6 además de reconocer las formas isomorfas correspondientes a dichos axones, pueda reconocer la iso forma CD45RO. Contrario a la característica de los CD45RA y RB, el epítopo CD45RO es dependiente de carbohidrato (véase D2, página 315 líneas 14 a 16). Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia que no conociera la presente invención, no encontraría motivación alguna en D2 para lograr un anticuerpo que presentara actividad **para ambos epítopos** (CD45RB y CD45RO), pues lo que enseña D2 es que se puede obtener un anticuerpo que pueda tener capacidad de unión a los epítopos CD45RA y CD45RB porque pueden reconocer los exones A y B y que puede reconocer epítopos **parcialmente dependientes de carbohidratos**, como así también lo manifiesta D2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

en la página 326 primeras líneas del tercer párrafo.

“Esto no habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a investigar anticuerpos con uniones específicas a CD45RB y CD45RO, toda vez que D2 reporta que ‘líneas celulares transfectadas y teñidas que expresan isoformas específicas de CD45 mostraron expresión del epítipo de A6 sobre la isoforma CD45RO. Distinto a UCHL 1, A6 también tiñó débilmente dos otras isoformas de LCA: un 190 (que emplea el exon B) y un p205 (que emplea los exones A y B). Esta tinción débil probablemente refleja la baja afinidad del anticuerpo monoclonal A6 por estas isoformas...’”.

“Lo anterior habría hecho que la persona medianamente versada en la materia se viera más motivada a intentar realizar experimentación con el fin de lograr anticuerpos más parecidos a UCHL 1 que son más afines por la unión de las isoformas de CD45RO que los de A6, toda vez que aunque D2 sugiera que el epítipo de A6 pertenezca a CD45RO y CD45RB, también es cierto que reporta que su finalidad es baja.

“En este sentido, la presente invención hace un aporte al estado de la técnica ya que proporciona una molécula de enlace que comprende una secuencia de polipéptido que se enlaza con CD45RO y CD45RB, también designada como una ‘molécula de enlace de CD45RB /RB’ con una constantes (sic) de disociación menores a 15 nM. Dicho anticuerpo puede inducir la inmunosupresión, inhibir las respuestas primarias de células T e inducir la tolerancia a células T. Además, las moléculas de enlace de la invención muestran inhibición para las respuestas de linfocitos mixtos primarias (MLR).

“Aún más, las células derivadas a partir de cultivos tratados con moléculas de enlace de CD45RO /RB de preferencia también tienen respuestas proliferativas deterioradas en las MLR secundarias, inclusive en ausencia de las moléculas de enlace de CD45RO /RB en las MLR secundarias. Estas respuestas proliferativas deterioradas en las MLR secundarias son un indicio de la capacidad de las moléculas de enlace de la invención para inducir tolerancia.”

“De hecho, D2 no hace ninguna sugerencia a que el anticuerpo allí señalado tenga alguna actividad in vivo. Contrario a esto, la presente invención muestra que la administración in vivo de la molécula de enlace CD45RO /RB a ratones con inmunodeficiencia combinada severa (S CID) que sufren xeno-GVHD seguida de la inyección con PBMC humanas, puede prolongar la sobrevivencia de los ratones, cuando se compara con los ratones de control tratados, inclusive cuando las células T humanas circulantes todavía pueden ser detectadas en los ratones tratados con molécula de enlace de CD45RO/RB:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

"En este sentido, es importante señalar que ese despacho, ha debido evaluar la altura inventiva de la presente invención mediante los lineamientos sugeridos por el Manual Andino, en su pagina 81, numeral 10.4 donde se pone de manifiesto que: *'En la practica del examen de fondo se puede utilizar una **serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo**, tales como:*

- el **carácter inesperado del resultado**;*
- el **hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior**;*
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;*
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;*
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y -el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aun insatisfecha.'* (El resaltado es nuestro).

"Es así que, si ese despacho hubiese tenido lo anterior en cuenta habría encontrado que el resultado del anticuerpo o molécula de enlace de la solicitud en estudio es inesperado sobre lo revelado en D2, toda vez que contrario a lo pronosticado por D2, el anticuerpo reclamado tiene alta afinidad por los epítomos CD45RO y CD45RB: Además, supera el prejuicio de la especificidad excluyente entre los exones A, B, C y aquellos del epítomo CD45RO.

"Siendo de esta manera un técnico versado en la materia no habría podido predecir a partir de las enseñanzas de D2, que las modificaciones del anticuerpo A6 en procura de humanizarlo, llevaría a dar origen a un anticuerpo humanizado con alta afinidad por los dos epítomos CD45RO y CD45RB.

"Otra forma como ese despacho hubiera podido evaluar el nivel inventivo es mediante la formulación de tres preguntas que también son sugeridas en el Manual Andino y que son:

- 'estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?*
- de resolverlo en la forma en que se reivindica?; y*
- de prever el resultado?'*

"Al respecto, para la primera pregunta, seria posible que una persona medianamente versada en la técnica se planteara la necesidad de inactivar los leucocitos patogénicos en enfermedades, no obstante, **no hubiera podido resolver dicho problema** de la manera ingeniosa como lo realizó el solicitante, pues habría pensado que debido a la baja afinidad señalada por el documento D2 para el anticuerpo A6, no era posible lograr buena capacidad de unión tanto para el epítomo CD45RO como para el epítomo CD45RB. Es más, dado que las modificaciones para humanizar un anticuerpo, muchas veces afectan la conformación de los aminoácidos, lo que una persona versada en la materia esperaría es que la afinidad por el epítomo se reduzca y mejore

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

la aceptación del anticuerpo por el humano. Adicionalmente, teniendo en cuenta el resultado alcanzado en la presente invención, la persona versada en la materia no habría podido prever la alta afinidad para los dos casos, toda vez que D2 reporta bajas afinidades para dichos epítomos.

“En consecuencia, si el examen de nivel inventivo hubiera sido llevado con objetividad, ese despacho habría llegado a la conclusión que a la persona versada en la materia no se le habría diseñado (sic) una molécula de unión a CD45RO y CD45RB que pudiera presentar efectos ventajosos en términos de alta afinidad para ambos casos, es decir, que si a dicha persona se le hubieran realizado las tres preguntas anteriores encontraría que dos de ellas tenían respuesta negativa, lo cual evidencia la presencia de altura inventiva de la solicitud en estudio.”

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

1. NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: “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”.

Por su parte, el artículo 18 de la Decisión 486 señala: “Se considerara 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”

2. FRENTE AL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en este expediente se encuentra que la solicitud se relaciona con una molécula de enlace que comprende al menos un sitio de enlace al antígeno, que comprende un polipéptido de SEQ ID N°9 ó SEQ ID N°10 y un polipéptido de las SEQ ID N°7 ó SEQ ID N°8. Se reivindican los anticuerpos conformados por las anteriores combinaciones posibles.

También se reclaman los polinucleótidos aislados que codifican para cualquiera de los péptidos descritos anteriormente, específicamente identificados con las SEQ ID N°11, 12, 13 y 14. Además, se indica que se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

El problema planteado por la solicitud es lograr la inactivación de leucocitos patogénicos en el tratamiento de una variedad de enfermedades, entre ellas enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplante y alergias.

Para solucionar este problema la solicitud emplea anticuerpos humanizados que se unen específicamente con antígenos CD45RO y CD45RB, que se encuentran expresados en linfocitos patogénicos y que presentan inmunogenicidad reducida.

Mediante la resolución 19118 del 27 de abril de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió negar la solicitud de patente antes referenciada por cuanto no cumple con el requisito de nivel inventivo estipulado en la Decisión 486.

Para impugnar la decisión adoptada argumenta la recurrente: "En este sentido, la Oficina de patentes incurre en el error de realizar un estudio de tipo hindsight el cual no es permitido para la evaluación del nivel inventivo de la invención. Esto claramente llevó a esa oficina a una evaluación inadecuada de la altura inventiva de la invención en estudio, pues al no haber tenido en cuenta los lineamientos y la doctrina para realizar una apropiada evaluación del nivel inventivo, lo cual condujo a una aplicación errónea de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, debido a que no tuvo en cuenta el estado de la técnica y no pudo demostrar cómo una persona medianamente versada en el campo técnico, habría llegado de manera evidente a partir de los documentos citados a la materia objeto de la solicitud en estudio, es decir, que su análisis fue incorrecto y producto de un enfoque de tipo hindsight."

Al respecto se aclara a la recurrente que justamente porque el examen se realizó con base en los conocimientos que tenía el experto medio en la materia, este se basó en conocimientos divulgados en documentos que habían sido publicados previamente. De tal suerte, con los conocimientos generales comunes que tenía un experto medio y los que sobre la materia pertenecían al estado de la técnica, era perfectamente posible lograr las moléculas de enlace terapéutico aquí reclamadas, incluso sin necesitar para ello de aplicar habilidad inventiva.

Sobre este particular el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

"Con el requisito de nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...) en este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro e referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN¹ - 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención.”¹

En consecuencia, no procede el argumento según el cual la recurrente afirma que hay una aplicación errónea de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Afirma la recurrente que: “(...) Sobre este particular, nos permitimos dirigir la atención de esa Oficina al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado por la OMPI en 2004, específicamente al numeral 10.2 que versa sobre el método para la evaluación del nivel inventivo, ubicado en la página 78 segundo párrafo donde se establece que: ‘se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida es decir antes de la invención.’ (El resaltado es nuestro)”

Sobre este punto anterior, se aclara a la recurrente que el Manual Andino de Patentes no es un marco normativo de referencia para el estudio y análisis de patentabilidad de una solicitud en trámite, como quiera que se trata de una guía práctica para la realización del examen de las solicitudes de patentes, dirigida principalmente a los examinadores de las oficinas nacionales de los Países miembros de la Comunidad Andina. Por lo demás la regulación vigente en materia de propiedad industrial en Colombia es la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Por otra parte manifiesta la recurrente que: “Las dos referencias escogidas por el Despacho en el examen de búsqueda, fueron seleccionadas partiendo del conocimiento de la invención en estudio sin tener en cuenta cuál era el estado del arte en el momento de la fecha de prioridad reconocida en la presente solicitud”. Agrega la recurrente que: “En este sentido, es notable cómo ese Despacho viola estos artículos pues desconoció la altura inventiva de la presente invención frente a lo divulgado en el estado del arte justo antes de la presentación de prioridad de esta invención, es decir, del **12 de febrero de 2001**”.

Respecto al particular, se tiene que los documentos citados como anterioridades de la invención fueron:

¹ Proceso 192 IP 2005.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D2	Aversa, et.al., Cellular Immunology, vol 158 (2):314-328	<i>"A Monoclonal antibody (A6) recognizing a unique epitope restricted to CD45RO and RB isoforms of the leukocyte common antigen family identifies functional T cell subsets"</i>	06/1994
D3	Kolbinger, et.al., Protein engineering, vol 6 (8): 971-980	<i>"Humanization of a mouse antihuman IgE antibody: a potencial therapeutic for IgE-mediated allergies"</i>	11/1993

Como se evidencia estos documentos claramente hacen parte del estado del arte, siendo anteriores (incluso por varios años) a la prioridad de la solicitud, pues el documento D2 fue divulgado en el año 1994 y D3 fue divulgado en 1993, mientras que la prioridad es de febrero de 2001.

Por tanto, el estado del arte respecto a este tipo de anticuerpos ya contemplaba moléculas como la A6, que presenta unión al epítopo CD45RO y CD45RB. Así como era ampliamente conocida, la técnica de humanización de anticuerpos, pues tal como lo evidencia D3 esta técnica es aplicada para diferente tipo de anticuerpos.

Argumenta la recurrente que el documento de Kolbinger et.al. (D3) "no se encuentra para nada relacionado con el campo técnico de la solicitud en estudio, lo único sería el hecho que enseña que el anticuerpo C21 de ratón es humanizado mediante la inserción de CDRs a través de un diseño que emplea un modelo molecular construido especialmente de las regiones variables C21 de ratón" (folio 285, párrafo 3).

Igualmente menciona que "la anterioridad D3 no enseña o sugiere que un anticuerpo podría presentar una especificidad de enlace tanto para CD45RO como para CD45RB para tratar enfermedades relacionadas con las células T, como así lo revela la presente invención" (folio 285, párrafo 4).

Con lo cual concluye la recurrente, que la citación del documento D3, es el resultado de una evaluación a posteriori sin realizar un esfuerzo intelectual para colocarse en la situación vivenciada por un técnico medianamente versado en la materia justo antes que la invención fuera conocida.

En relación con los anteriores argumentos, es importante aclarar en primer término, que tal como se mencionó anteriormente, el examen se realizó con base en los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

conocimientos que tenía el experto medio en la materia y los divulgados en documentos que habían sido publicados previamente. Además es importante aclarar que tal como se sostuvo en el examen de fondo y adecuadamente se sustentó en la resolución de negación, el documento D3 es un ejemplo de humanización del anticuerpo TES-C21, que aunque es un anticuerpo diferente al de la presente solicitud, ilustra la manera como se realiza la selección de las regiones marco FRs, de manera que sirvan como andamiaje de las regiones variables humanas.

Este documento, es relevante al objeto de la solicitud por cuanto tal como lo establece la recurrente, "el problema que enfrenta dicho técnico es cómo humanizar un anticuerpo sin que ello conlleve un cambio importante en la estructura secundaria y cuaternaria del anticuerpo" (folio 286, párrafo 1). Una vez se tiene un anticuerpo en el estado del arte tal como el A6, el siguiente paso que debía realizar el técnico era humanizarlo. La humanización es una técnica ampliamente utilizada en inmunología molecular, que produce que un anticuerpo de origen diferente al humano (generalmente de ratón), pueda ser utilizado como una molécula promotora de la respuesta inmune usando una construcción quimérica de regiones variables de origen no-humano y una estructura base de la inmunoglobulina o región constante de la misma, de humano.

Esta técnica se ha utilizado en múltiples tipos de anticuerpos dirigidos a igual número de diversas moléculas. La relevancia del documento D3 es que muestra un ejemplo de cómo se realiza la humanización, en otro anticuerpo diferente al de la solicitud, pero que permite evidenciar lo ampliamente utilizada que es esta técnica.

De otra parte, afirma la recurrente sobre el documento de Aversa *et al.* (D2) que el anticuerpo A6 allí divulgado presenta especificidad restringida a los epitopos CD45RA y CD45RB (exones A y B), pero que en ninguna parte señala que el anticuerpo A6 pueda reconocer la isoforma CD45RO (folio 287, párrafo 2).

También refiere que por este tipo de unión, una persona versada en la materia no estaría motivada a investigar en anticuerpos con uniones específicas CD45RB y CD45RO, toda vez que D2 reporta que "líneas celulares transfectadas y teñidas que expresan isoformas específicas de CD45 mostraron expresión del epitopo de A6 sobre la isoforma CD45RO. Distinto a UCLH 1, A6 también tiñó débilmente dos otras isoformas de LCA: un p190 (que emplea el exon B) y un p205 (que emplea los exones A y B). Esta tinción débil probablemente refleja la baja afinidad del anticuerpo monoclonal A6 por estas isoformas..." (Folio 287, párrafo 3).

Con esta información la recurrente concluye que la persona medianamente versada en la materia se vería más motivada a intentar realizar experimentación con el fin de lograr anticuerpos más parecidos a UCLH 1 que son más afines a la unión de las isoformas CD45RO, que los de A6. Debido a que aunque A6 en D2 reporta que tiene

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

afinidad sobre CD45RO y CD45RB, también reporta que su afinidad es baja (folio 287-288).

Al respecto, este despacho se permite manifestar que sobre el documento de *Aversa et.al.*, (D2), lo primero que se debe aclarar es la especificidad que presenta el anticuerpo murino A6, puesto que el argumento del recurrente es erróneo al respecto.

D2 divulga el anticuerpo monoclonal de ratón A6, el cual reconoce un epítipo fuertemente expresado en la isoforma p180 (**CD45RO**) de LCA pero también es detectable en una de las isoformas p190 (**CD45RB**) y p205 (**CD45R A+B**) (pág 315, párrafo 3).

En este mismo sentido se debe interpretar el texto citado por la recurrente, que al leerse en el contexto completo explica como es la especificidad de A6: "líneas celulares transfectadas y teñidas que expresan isoformas específicas de CD45 mostraron expresión del epítipo de A6 sobre la isoforma CD45RO. Distinto a UCLH 1, A6 también tiñó débilmente dos otras isoformas de LCA: un p190 (que emplea el exon B) y un p205 (que emplea los exones A y B). Esta tinción débil probablemente refleja la baja afinidad del anticuerpo monoclonal A6 por estas isoformas y es consistente con la carencia de inmunoprecipitación de estas isoformas de lisados celulares PBMC-radiomarcados. A6 no es expresado en transfectantes expresando el p220 (exones A,B, y C) o aquellos incluyendo el exon C. Estos estudios muestran que **en A6 el epítipo predominante es CD45RO y CD45RB, pero no RA o RC**" (página 326, párrafo 2).

Por tanto, la tinción débil en la isoforma p205 se debe a que A6 tiene una unión de menor especificidad con este antígeno, debido a la presencia de la secuencia de aminoácidos dada por el exón A.

De lo anterior es evidente, que el anticuerpo divulgado en D2 si tenía la misma especificidad que el anticuerpo divulgado en la solicitud, es decir que ambos pueden actuar como moléculas de enlace de los epítipos CD45RO y CD45RB. La diferencia entre los dos, se encuentra en que la solicitud presenta el anticuerpo humanizado.

En cuanto a las características particulares de la invención, que según la recurrente podrían considerarse un aporte al estado de la técnica, se analizan una por una a continuación:

La molécula de enlace CD45RO/RB de la invención, según la recurrente, produce respuestas proliferativas deterioradas en las MLR secundarias, lo cual es un indicio de la capacidad de las moléculas de enlace para inducir tolerancia (folio 288, párrafo 2). Sin embargo, D2 ya había divulgado que el anticuerpo A6, tiene efecto de inmunosupresión, específicamente removiendo las células aloreactivas (ver pág. 327,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

último párrafo). Por tanto, era de esperarse que el anticuerpo humanizado tuviera este efecto en particular sobre las respuestas y secundarias de células T.

Otra ventaja de la invención argumenta la recurrente, es que esta molécula presenta actividad in-vivo, puesto que se hizo una prueba administrando la molécula de enlace a ratones con inmunodeficiencia combinada severa y estos presentaron una mayor sobrevivencia, respecto a los ratones control (folio 288, párrafo 4). Sobre este particular, este despacho se permite afirmar que la actividad in-vivo mostrada por el anticuerpo de la solicitud, no puede considerarse una ventaja técnica puesto que D2 había probado el efecto de A6 sobre diferentes subpoblaciones de células T, lo cual sugiere que este efecto se verá reflejado en el organismo completo, por ejemplo en una mayor sobrevivencia de los ratones.

Sobre el prejuicio técnico de la especificidad excluyente entre los exones A,B,C y aquellos del epítipo CD45RO, que según el recurrente supera la invención (folio 289, párrafo 1), es evidente que de acuerdo con las moléculas encontradas en el estado del arte, esta apreciación parece ser errónea por parte de la recurrente, puesto que se sabe que el anticuerpo UCHL1 se une a CD45RO, pero el anticuerpo A6 se une a CD45RO y CD45RB. Por tanto, tal prejuicio técnico no existía al momento de la realización de la invención.

Por último, menciona que un técnico versado en la materia no habría podido predecir a partir de las enseñanzas de D2, que las modificaciones del anticuerpo A6 en procura de humanizarlo, llevaría a dar origen a un anticuerpo humanizado con alta afinidad por los dos epítopos CD45RO y CD45RB (folio 289, párrafo 2). Como ya se ha mencionado, dado que D2 había divulgado un anticuerpo monoclonal con afinidad por los epítopos CD45RO y CD45RB, un técnico versado en la materia a partir de este, sí se le habría ocurrido modificarlo para dar origen al anticuerpo humanizado.

Por lo anteriormente expuesto se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad; en consecuencia no se halla merito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 19118 del 27 de abril de 2009, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctora Dilia Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis Ag, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 51431

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 03 075554

advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **02 OCT. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Doctora
DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 N° 86-53, Piso 6.
Bogotá D. C.

202066