

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298,**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral  
38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de octubre de 2005, con el número 05-107300, por la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada del CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTICUERPOS RECOMBINANTES Y FRAGMENTOS QUE RECONOCEN EL GANGLIOSIDO N-GLICOLIL GM3 Y SU USO PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMORES", que corresponde a la solicitud internacional PCT/CU2004/000006 del 22 de abril de 2004.

**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 el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al solicitante mediante Oficio No. 4330, notificado el 26 de marzo de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

**CUARTO:** Que el solicitante, mediante escrito radicado el 3 de junio de 2010, atendió oportunamente al requerimiento formulado y presentó aclaraciones. Adicionalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 mencionada.

**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 13, contenidas en los folios 90 a 94, carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

50298

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

**6.1. Objeto de la invención**

El objeto de la presente solicitud consiste en suministrar un anticuerpo modificado, derivado del anticuerpo murino 14F7, el cual reconoce el antígeno original con igual afinidad y resulta menos inmunogénico en humanos. Este anticuerpo reconoce específicamente células tumorales que expresan el antígeno NGcGM3.

El problema técnico planteado es que los anticuerpos murinos, dirigidos a este antígeno, pueden ocasionar reactividad cruzada en humanos y tienen un tiempo de vida media en sangre relativamente corto e inmunoreactividad incrementada, lo cual hace que no sean eficientes para el tratamiento de cáncer en humanos.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud proporciona un anticuerpo modificado o humanizado (derivado del anticuerpo murino 14F7), que es menos inmunogénico que el murino y suministra fragmentos de este anticuerpo igualmente funcionales, los vectores, células y una composición farmacéutica que lo contiene.

**6.2. Determinación del estado de la técnica**

**6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de abril de 2003, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud CU 2003-0092.

La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra en el folio 95 (reverso) del expediente en estudio.

**6.2.2. Documentos del estado de la técnica**

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el documento EP 0972782, titulado "*Monoclonal antibody recognizes the oligosaccharide N-glycosylated-galactose-glucose sialic acid in malignant tumors, and compositions containing it*", con fecha de publicación del 19 de enero de 2000, anterior a la fecha de la prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud en estudio.

**6.3. Nivel inventivo**

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 "[s]e considerará

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

*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"*.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito lo siguiente:

*"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.*

*Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.*

*(...)*

*En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.*

*Este Tribunal, al respecto, manifiesta que 'Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

*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 (...)' [Proceso 13-IP-2004. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Marzo 31 de 2004]<sup>1</sup>.*

Visto lo anterior, se advierte que el anticuerpo reivindicado carece de nivel inventivo, porque a los ojos de una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, su obtención sería obvia a partir del estado del arte.

En efecto, la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes reclaman un anticuerpo recombinante derivado del anticuerpo monoclonal murino 14F7, producido por el hidridoma, con número de depósito ECACC 98101901, caracterizado porque las secuencias de las regiones hipervariables (CDRs), de las cadenas pesada y ligera son:

Cadena pesada

CDR1: SYWIH

CDR2: YIDPATAYTESNQKFKD

CDR3: ESPRLRRGIYYAMDY

Cadena ligera

CDR1: RASQSI>NNLH

CDR2: YASQSI

CDR3: QQSNRWPLT

Adicionalmente, las mencionadas reivindicaciones reclaman las regiones marco de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 14F7, el fragmento Fv de cadena sencilla del mismo anticuerpo 14F7, la línea celular que contiene el anticuerpo recombinante y la composición farmacéutica que contiene el Ac recombinante.

El estado de la técnica más cercano es el documento EP 0972782, que divulga un anticuerpo que se une al mismo antígeno (el ganliósido N-glicolil GM3 (NGcGM), Fl. 80, reverso, resumen, Col. 4, líneas 25 a 35). Asimismo, dicho documento revela que el anticuerpo es utilizado para el tratamiento y diagnóstico de ciertas enfermedades neoplásicas, entre las que se cuenta el mieloma y el cáncer de mama (resumen, ejemplo 10 de la anterioridad). Dicho antígeno suministra la línea celular que produce el anticuerpo recombinante (reivindicación 4 del antecedente), proporciona una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo recombinante (ejemplo 9, reivindicación 5 de la anterioridad) y suministra un reactivo de diagnóstico de tumor cancerígeno, que usa el compuesto unido a un

<sup>1</sup> Proceso 13-IP-2010. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Marzo 7 de 2010.  
Página 4 de 8

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

marcador (Cols. 7 y 8, reivindicaciones 9 a 11 del antecedente). Cabe agregar, que las secuencias CDR y epítopo del anticuerpo eran conocidas.

Como se observa, el documento D1 divulga un producto muy similar al de la solicitud en estudio, esto es, el anticuerpo murino 14F7. La diferencia entre D1 y la solicitud es que esta última desarrolla la humanización del anticuerpo. Adicionalmente, realiza modificaciones o mutaciones puntuales en segmentos FRs de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 14F7 (en 9 posiciones de la cadena pesada y 4 posiciones de la cadena ligera).

Sin embargo, tal como está caracterizado el anticuerpo recombinante de la invención, posee exactamente las mismas secuencias para las regiones hipervariables (CDRs) de las cadenas pesada y ligera que el anticuerpo murino 14F7 del cual derivan. Por lo tanto, siendo estas secuencias la característica esencial del anticuerpo, dado que es el segmento que determina la especificidad del mismo, el producto obtenido por la solicitud en estudio no difiere del anticuerpo conocido en el estado de la técnica.

La realización de la humanización de un anticuerpo es una técnica ampliamente conocida en el campo técnico. Asimismo, no puede considerarse un avance sustancial al estado del arte, teniendo en cuenta que se realiza a partir de la técnica habitual, es decir, utilizando la región constante de la cadena pesada IgG1 humana y la región constante de la cadena ligera humana Ck. Adicionalmente, no presenta un incremento en la afinidad del antígeno, respecto a su contraparte murina (Fl. 35, Fig. 2) y no se requería una modificación adicional para asegurar la inmunogenicidad, puesto que los segmentos CDRs son iguales entre los anticuerpos humanizados y murino original.

Por otra parte, las mutaciones puntuales realizadas en los segmentos FRs de la cadena pesada y ligera del anticuerpo de la solicitud, con el propósito de reducir la inmunogenicidad, presentan las siguientes consideraciones:

- De las 9 mutaciones realizadas sobre la cadena pesada, 5 corresponden a la sustitución conservativa preferida para el aminoácido presente en la misma región del anticuerpo 14F7.
- De las 4 mutaciones realizadas sobre la cadena ligera, 1 corresponde a la sustitución conservativa preferida para el aminoácido presente en la misma región del anticuerpo 14F7.
- Teniendo en cuenta que los segmentos FRs, son las regiones intermedias entre los CDRs y que no corresponden a regiones determinantes de la unión al antígeno, las modificaciones realizadas sobre esta región no representan un cambio representativo sobre la inmunogenicidad del anticuerpo. Lo anterior

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298'**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

pese a lo expuesto en la reivindicación 3, puesto que ésta no es una característica sustentada en el desarrollo de la solicitud.

Asimismo, tal como se mencionó en el Oficio No. 4330 de 2010, la deducción de la secuencia aminoácida no puede considerarse un avance sustancial de la invención, puesto que cualquier persona normalmente versada en la materia técnica conoce las técnicas de amplificación para obtener las secuencias nucleótidas expresadas (cADN) y sabe que de éstas puede deducir la secuencia aminoácida, usando, por ejemplo, un software de predicción de secuencias, tal como lo hace la invención. Todas estas son técnicas de biología molecular ampliamente conocidas en el estado de la técnica.

De esta manera, el anticuerpo recombinante obtenido en la solicitud, el fragmento Fv, la línea celular y la composición farmacéutica que lo contiene, no presentan un efecto técnico respecto al desarrollo presente en el documento.

En consecuencia, el anticuerpo reivindicado carece de nivel inventivo, razón por la cual no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

#### **6.4. Sobre la respuesta del solicitante**

Con relación a los argumentos del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

##### **6.4.1. Sobre las modificaciones del anticuerpo**

*El solicitante afirma que "[d]e ninguna manera un técnico versado en la materia habría esperado que las mutaciones propuestas iban a originar un anticuerpo que retuviera las propiedades de reconocimiento del anticuerpo murino original al tiempo que redujeran los efectos secundarios indeseables asociados a dicho anticuerpo murino. Claramente los datos sobre las secuencias a cambiar y las secuencias de reemplazo no era información que existiera en ningún documento del estado del arte previo" (Fl. 87).*

Al respecto, tal como se sostuvo en el numeral 6.3. de la presente Resolución, las propiedades de reconocimiento del anticuerpo murino original era un evento totalmente esperado, puesto que las secuencias CDRs (que son las que reconocen el antígeno) del anticuerpo de la solicitud y del anticuerpo murino, son exactamente iguales. Por lo tanto, el proceso de humanización realizado no involucraba un efecto sobre las propiedades de unión. 

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

Por otra parte, las secuencias modificadas que corresponden a mutaciones puntuales en segmentos FRs, no representan un efecto técnico, puesto que no alteran las propiedades de unión al antígeno, ni evidencian un efecto sobre la inmunogenicidad del anticuerpo desarrollado.

**6.7.2. Sobre el documento D1**

El solicitante indica que *"la patente EP0972782, es decir D1, describe un anticuerpo monoclonal murino 14F7, el cual tiene un isotipo Ig1 y fue generado a partir de la inmunización de ratones Balb/c con el gangliósido NGcGM3 conjugado hidrofóticamente con lipoproteínas de baja densidad (VLDL) en presencia del adyuvante de Freud. Dado que el anticuerpo fue producido por inmunización de ratones es claro que dichos anticuerpos son murinos. Además, como D1 no hace ninguna modificación sobre dicho anticuerpo, es evidente que dicho anticuerpo no era humanizado"* (Fl. 88, párrafo 1).

Sobre este particular, se reconoce que el documento EP0972782 efectivamente divulga un anticuerpo murino y no lo modifica por proceso de humanización, lo cual durante el análisis de nivel inventivo se reconoció como la diferencia principal entre D1 y la solicitud.

Sin embargo, tal diferencia no significa un aporte al estado de la técnica puesto que, tal como se sustentó en el numeral 6.3. de la presente Resolución, las modificaciones realizadas al anticuerpo de la solicitud no involucran las regiones CDRs, que son las que determinan la afinidad al antígeno y no modifican la actividad o inmunogenicidad respecto al anticuerpo murino original (divulgado en D1). Por lo tanto, el desarrollo de la solicitud corresponde al proceso de humanización ampliamente conocido en el estado de la técnica.

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

**RESUELVE:**

**ARTICULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "ANTICUERPOS RECOMBINANTES Y FRAGMENTOS QUE RECONOCEN EL GANGLIOSIDO N-GLICOLIL GM3 Y SU USO PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMORES".

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 50298**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/05-107300

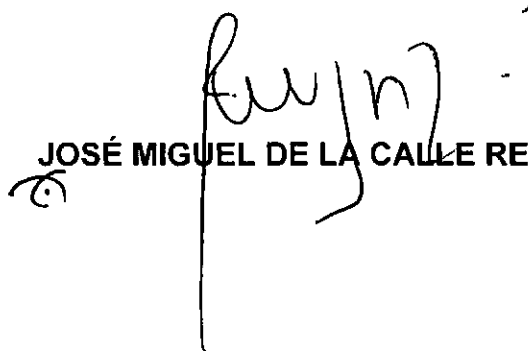
**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada sustituta del CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

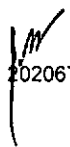
Dada en Bogotá D.C., a los

**22 SET. 2010**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

  
**JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO**

Doctora  
**DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**  
Carrera 11 No. 86 – 53. Piso 6.  
Bogotá D.C.

  
202067