



Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Mantza Sierra
Gina A. Árias
Guillermo Parra
Erika Jhisset Suárez
Liliana Galindo

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-046.124

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPO ANTI-VEGFR-3"

Solicitante: IMCLONE, LLC.

Nuestra Ref.: P2013/0000027

RESPUESTA AL RECURSO INTERPUESTO EN CONTRA DE LA RESOLUCIÓN NO. 39054 DEL 30 DE JULIO DE 2015, NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 12956, POR FIJACIÓN EN LISTA No. 044 DE FECHA 03 DE NOVIEMBRE DE 2015

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el Recurso interpuesto por el señor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A. (en adelante el Opositor) dentro del término legal establecido por el artículo 79 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo contencioso Administrativo (C.P.A.C.A) y el numeral 5.3.1 del Capítulo Quinto del Título I de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, me permito presentar los siguientes argumentos:

1. a- El Opositor señala que las reivindicaciones concedidas en la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 carecen de claridad, concisión y falta de soporte en el Capítulo Descriptivo por los siguientes motivos:

- el Capítulo Descriptivo no presenta suficiente soporte para la amplitud y el alcance de la Reivindicación 1;
- los anticuerpos reclamados son obtenidos mediante técnicas estándar conocidas en el estado de la técnica. Por consiguiente, el desarrollo del

anticuerpo reclamado es sencillamente el aislamiento que no puede ser considerado como materia patentable;

- un anticuerpo definido por sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs por sus siglas en ingles) no limita ni define la protección reclamada;
- las Reivindicaciones 5 a 10 reclaman resultados a alcanzar como porcentajes de reducción, K_D , inhibición de unión, entre otros; lo que le concede protección sobre materia por fuera de la concedida;
- el anticuerpo reclamado a través de sus 6 CDR no puede ser considerado como materia no patentable ya que éstas corresponden a materia que ocurre de forma natural en péptidos de *Homo sapiens*, tal y como se muestra en el listado de secuencias. Particularmente, el Ejemplo 1 muestra que las CDR reclamadas son aisladas del anticuerpo humano 1;
- la Reivindicación 11 no es concisa porque reclama una composición farmacéutica que no se encuentra definida por sus ingredientes ni cantidades.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Opositor sobre la materia reclamada en la Reivindicación 1 concedida en la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015. Esta reclama particularmente un anticuerpo o porción del mismo enlazante al antígeno que se une específicamente a VEGFR-3 humano, caracterizado porque comprende un LCDR1 de la SEC ID NO 1, una LCDR2 de la SEC ID NO 2, una LCDR3 de la SEC ID NO 3, una HCDR1 de la SEC ID NO 6, una HCDR2 de la SEC ID NO 7 y una HCDR3 de la SEC ID NO 8. Al respecto, me permito aclararle al Opositor que los CDR de un anticuerpo son aquellos que le confieren las propiedades antigénicas. Es decir, son éstas las regiones que determinan su actividad, mientras que las otras secciones restantes del anticuerpo no afectan la actividad de éste.

Además, llamo respetuosamente la atención sobre la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) sobre la Sección 5.2.1.2.5 en donde se establece con respecto a los anticuerpos que *“La estructura del anticuerpo debe indicar la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera”*¹. (Mi énfasis)

Por tal motivo, considero que un anticuerpo definido por sus seis CDRs resulta completamente claro y perfectamente entendible para cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal forma que su alcance y los límites de protección se encuentran completamente definidos.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. Enero 2014. Sección 5.2.1.2.5 Página 233.

ii) En relación con el argumento de que las secuencias de los CDR corresponden a materia no patentable ya que éstos son meros aislamientos de las secuencias de *Homo sapiens*, difiero diametralmente de la posición obtusa del Opositor. El Opositor parece no entender el objeto de la presente invención, ya que éste no busca protección sobre las secuencias particulares tal y como se encuentran en la especie *Homo sapiens*, sino que ésta se encuentra dirigida hacia el desarrollo de anticuerpos anti-VEGFR-3 que **comprenden** secuencias de péptidos artificiales. Es decir, el anticuerpo reclamado definido por sus seis CDR no es un producto que se encuentra en la naturaleza, sino corresponde a un anticuerpo que fue particular y artificialmente diseñado para que se uniese a VEGFR-3.

Por lo anterior, considero superadas las objeciones frente a materia no patentable y claridad de la Reivindicación 1, ya que ésta se adapta perfectamente a los lineamientos de la Decisión 486.

iii) En relación con las objeciones frente a resultados a alcanzar de las Reivindicaciones 5 a 10, me permito llamar la atención del Opositor sobre la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), que respecto a resultados a alcanzar, menciona lo siguiente:

“Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. **Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañado las características técnicas que definen la invención**² (énfasis fuera de texto).

En el presente caso, las Reivindicaciones 5 a 10 reclaman resultados que los anticuerpos de la Reivindicación 1, como lo establece la relación de dependencia, es decir, las Reivindicaciones 5 a 10 incluyen las características técnicas esenciales de la forma de dosificación de la invención. Así las cosas, las Reivindicaciones 5 a 10 cumplen con lo establecido por la Guía de la SIC, pues los resultados a alcanzar allí reclamados están acompañados de las características técnicas que definen la invención, las cuales están reclamadas en la Reivindicación 1.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2014)., Sección 2.6.5.8, p. 79.

iv) Por otra parte respecto a la composición de la Reivindicación 11, me permito recordarle respetuosamente al Opositor que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes.

En este sentido, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que “Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto [anticuerpo], el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”³ (énfasis fuera de texto). Por lo tanto, la patentabilidad de la composición reclamada recae únicamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo que se encuentra en esta, más no en la composición como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. Por consiguiente, la reivindicación reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) que está caracterizada porque contiene los anticuerpos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

De hecho, incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve drásticamente limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, haciendo inoperante la protección vía patente para la presente invención. Por lo tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado, lo cual en este caso corresponde a los ingredientes y sus proporciones en la composición reclamada.

v) Por todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio concedido en la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2014, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

2. a- El Opositor señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los artículos “*Involvement of the VEGF receptor 3 in tubular morphogenesis demonstrated with a human anti-human VEGFR-3 monoclonal antibody that antagonizes receptor activation by VEGF-C*”⁴ (D1) y “*Complete and Specific Inhibition of Adult Lymphatic Regeneration by a Novel VEGFR-3 Neutralizing Antibody*”⁵ (D2).

El Opositor particularmente argumenta que los inventores reconocen que los anticuerpos reclamados eran conocidos y que por tanto, la invención está dirigida hacia la necesidad de describir la secuencia de éstos y sus epítopes. Por consiguiente, la mera y sencilla caracterización de los anticuerpos no puede ser considerada como inventiva ya que esto corresponde a la tarea rutinaria de la persona mediana medianamente versada en la materia de usar procedimientos biotecnológicos para la caracterización de anticuerpos. Además, el Opositor argumenta que el diseño molecular y la predicción proteómica también es tarea rutinaria cuando se conoce el sitio de unión. Aún más, la definición de las seis CDR es una tarea que también es considerada como rutinaria y ordinaria, así como la determinación de forma básica de la afinidad del anticuerpo a un antígeno determinado.

Adicionalmente, el Opositor insiste en que la presente invención es el producto de un aislamiento y de la caracterización rutinaria de anticuerpos que, como se divulga en el Ejemplo 1 de la presente invención, corresponde a materia natural, por lo que no debe ser considerado como materia patentable. Por otra parte, el Opositor señala que en mi respuesta a la Oposición notificada mediante oficio No. 23347, mediante fijación en lista No. 051 del 24 de diciembre de 2013, radicada el 19 de marzo de 2014 bajo número de radicado No. 13-046124-00012-0000, en donde argumenté que:

“el anticuerpo anti-VEGFR-3 de la presente solicitud se une a nuevos epítopes dentro de VEGFR-3 y son capaces de demostrar eficacia anti-tumoral contra una variedad de tipos de tumor, sin efectos secundarios negativos significantes”

Frente a este argumento, el Opositor argumenta que eso no es prueba de altura inventiva, habida cuenta de los pretendidos nuevos epítopes de destino no son producto de una actividad inventivo

⁴ K. Persaud, “Involvement of the VEGF Receptor 3 in Tubular Morphogenesis Demonstrated with a Human Anti-Human VEGFR-3 Monoclonal Antibody That Antagonizes Receptor Activation by VEGF-C,” *Journal of Cell Science* 117, no. 13 (Junio 1, 2004): 2745–56, doi:10.1242/jcs.01138.

⁵ B. Pytowski et al., “Complete and Specific Inhibition of Adult Lymphatic Regeneration by a Novel VEGFR-3 Neutralizing Antibody,” *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 1 (Enero 5, 2005): 14–21, doi:10.1093/jnci/dji003.

sino resultado del descubrimiento del mecanismo de acción de los anticuerpos. Lo anterior debido a que la actividad del anticuerpo reclamado es el mismo que el descrito tanto en D1 como en D2.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere a un anticuerpo definido estructuralmente el cual se une a VEGFR-3. Como es sabido por el Opositor, un anticuerpo es un compuesto químico, y como cualquier compuesto químico, tiene una estructura molecular específica y puede ser fácilmente caracterizado por esa estructura. El anticuerpo estructuralmente definido de la presente invención puede ser usado como un agente terapéutico potencial, en particular, en el tratamiento de cáncer. Las características esenciales responsables de los efectos técnicos del anticuerpo anti-VEGFR-3 reclamado son las 6 CDR, y después de eso, las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera, y sus cantidades para así proporcionar un anticuerpo cuyas propiedades estructurales están definidas de manera precisa.

Particularmente me permito aclarar que D1 puede considerarse como el arte previo más cercano por dicho documento divulga un anticuerpo humano que se une específicamente a VEGFR-3 humana (el anticuerpo hF4-3C5) y el cual exhibe una cantidad de propiedades y parámetros que son similares el anticuerpo reclamado. Sin embargo, el anticuerpo anti-VEGFR-3 hF4-3C5 de D1 es un anticuerpo definido funcionalmente, por lo que no describe específicamente la estructura aminoacídica de dicho anticuerpo, sino que únicamente se refiere a sus propiedades. Es decir, y contrario a lo estipulado por el Opositor, D1 no es siquiera comparable estructuralmente a la presente invención, pues en dicho documento no se enseña la secuencia que compone al anticuerpo hF4-3C5 allí divulgado, por lo que ninguna persona medianamente versada en la materia habría encontrado el punto de partida para desarrollar el anticuerpo reclamado.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la persona medianamente versada en la materia no podría llegar al anticuerpo aquí reclamado a partir de D1 pues dicho documento no describe específicamente la estructura del anticuerpo mencionado, por lo que dicha persona no tendría a partir de dicho documento ni un punto de partida para iniciar su investigación basándose en D1.

De hecho, al seguir las enseñanzas de D1, en especial aquellas de la sección "*Materiales y Métodos*" de dicho documento, la persona medianamente versada en la materia podría, en el mejor de los casos, identificar un anticuerpo VEGFR-3 que es funcionalmente equivalente al anticuerpo reclamado. Sin embargo, dicha persona medianamente versada en la materia no podría tener una expectativa razonable de identificar un anticuerpo monoclonal que sea funcional y estructuralmente equivalente al de la presente invención, pues ni siquiera sabe a cuál epítoto se

une el anticuerpo descrito en D1. De lo anterior se puede concluir que la persona medianamente versada en la materia, no conocería a partir de la materia divulgada en D1 la estructura específica del anticuerpo hF4-3C5 o a cuál epítoto se une, y sólo sabría algunas de sus funciones (resultados y parámetros de caracterización).

Por otro lado, en cuanto a D2, vale la pena resaltar que dicho documento da a conocer algunos métodos para modificar la estructura específica de un anticuerpo, para mejorar o aumentar su afinidad. Sin embargo, dichos métodos de D2 no son útiles para que la persona medianamente versada en la materia modifique las “estructuras” descritas en D1, ya que como se ha establecido anteriormente, D1 no divulga ninguna estructura específica del anticuerpo hF4-3C5. Es decir, si no se conoce la estructura del anticuerpo divulgado en D1 no es posible que dicha persona no pueda aplicar lo divulgado en D2 y de ninguna manera se puede concluir que ésta llegaría fácilmente o de manera obvia al anticuerpo de la presente invención.

Si la persona medianamente versada en la materia no tiene siquiera un punto de partida donde aplicar las enseñanzas de D2, es claro que no podría sintetizar el anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1.

Habiendo establecido la impertinencia de D1 como arte previo “*más cercano*” a la presente invención pues no habilita a la persona medianamente versada en la materia a siquiera reproducir el anticuerpo allí mencionado, y la dificultad de dicha persona para aplicar, supuestamente, las enseñanzas de D2 en un anticuerpo inexistente (el de D1), me permito llamar la atención del Opositor sobre los resultados obtenidos en los resultados biológicos alcanzados por el anticuerpo de la presente invención, que no fueron siquiera analizados por el Opositor ya que, como menciona a lo largo de su oposición, la presente invención es sencillamente el resultado del aislamiento de secuencias que ocurren en la naturaleza.

Los Ejemplos 6 a 12 demuestra la eficacia *in vivo* del anticuerpo reclamado como monoterapia en tumores/cáncer de ovarios, eritroleucemia, células escamosas de cabeza y cuello, mama, pulmón, renal, y páncreas. Adicionalmente, los Ejemplos 8, 9, 10 y 13 evidencian su eficacia como parte de una terapia de combinación con quimioterapia en cáncer/tumor de células escamosas de cabeza y cuello, mama, pulmón y colon. Es más, ninguno de los resultados demostrados en los Ejemplos 6 a 13 podrían haberse derivado o esperado de modificaciones estructurales hechas en las CDR a partir de las enseñanzas de D1, pues aunque es conocido que modificar las CDR de un anticuerpo genera cambios en las propiedades biológicas del anticuerpo, dichos cambios no son predecibles, y no se tenía un punto de partida en D1 para “modificar” estructura alguna siguiendo las enseñanzas de D2, como se señaló anteriormente.

- Adicionalmente, me permito llamar la atención sobre los resultados del ensayo clínico realizado usando el anticuerpo de la presente invención, denominado IMC-3C5, tal como se evidencian en <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288989>, así como la información de los ensayos preclínicos que se describen en los Ejemplos 3, 4, 6 y 7 (unión al VEGFR-3, habilidad para bloquear la unión al ligando VEGF-C de VEGFR-3, y su efecto en la proliferación celular).

La actividad terapéutica que se demostró alcanza el anticuerpo reclamado en la presente invención es una de las evidencias de su nivel inventivo, pues no existe ninguna enseñanza en el arte previo que le pudiera indicar a la persona medianamente versada en la materia que un anticuerpo anti-VEGFR-3 humana con las características estructurales de la Reivindicación 1 podría alcanzar tal eficacia en el tratamiento de diferentes tumores como se demuestra a nivel de ensayos preclínico y clínicos.

En este punto me permito resaltar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química [biotecnología] tienen nivel inventivo cuando los compuestos (anticuerpos) tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia a partir del arte previo), o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.⁶ En el presente caso, los anticuerpos concedidos en la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 no solamente presentan una estructura inesperada, pues es imposible llegar a dicha estructura partiendo de D1 y D2, sino que además su actividad biológica es impredecible y sorprendente a partir de dicho arte previo. Por todo lo anterior, el anticuerpo reclamado en el Capítulo Reivindicatorio concedido en la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 reviste nivel inventivo sobre D1 y D2.

ii) Adicionalmente, llamo la atención del Opositor sobre la tercera página de la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 en donde el Despacho determinó que:

“Respecto al argumento de la sociedad solicitante frente al documento “Involvement of the VEGF receptor 3 in tubular morphogenesis demonstrated with a human anti-human VEGFR-3 monoclonal antibody the antagonizes receptor activation by VEGF-C”, este Despacho considera que este documento no divulga la estructura del anticuerpo, ni una formulación que lo contenga.

Analizadas las razones anteriormente expuestas, se concluye que documento aportado por las sociedades opositoras no permite desvirtuar la patentabilidad de la materia reclamada.

⁶ Manual Andino de Patentes. 2004. ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1

De acuerdo con lo expuesto, considera esta Superintendencia que los argumentos presentados por la sociedad opositora no están debidamente sustentados, por lo mismo, no prosperan frente a la solicitud que aquí se analiza, como elementos que permitan desvirtuar su patentabilidad.”
(subrayado fuera de texto)

Con base en lo anterior, y como lo concluyó acertadamente el Despacho, el Opositor no sólo falla en demostrar con argumentos científicos por qué se debe negar el privilegio de patente para la presente solicitud sino que también falla al asegurar que la SIC no realizó su trabajo al no analizar los documentos suministrados en su Oposición.

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con la emisión de la nueva resolución confirmando la decisión de la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015, referente a la concesión de la presente solicitud.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295