

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **13573**

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

“Por la cual se revoca de oficio un acto administrativo y se otorga una patente de invención”

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

Que mediante escrito presentado ante esta Superintendencia el 9 de agosto de 2019 bajo el radicado N° NC2019/0008675 por parte de la sociedad **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, hizo entrada en fase nacional la solicitud de patente de invención presentada en el marco del tratado de Cooperación en Materia de Patentes “PCT” con radicado de solicitud internacional PCT/US2018/017525.

Que una vez adelantado el trámite contemplado por parte de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, esta Superintendencia mediante la Resolución N° 6818 del 18 de febrero de 2022 determinó conceder el privilegio de patente pretendido con ocasión de la solicitud referida en el considerando anterior.

Que esta Superintendencia procedió de oficio a la revisión de la resolución por medio de la cual se concedió el privilegio de patente, evidenciando que la misma, adolece de los requisitos formales establecidos por la normatividad vigente para considerar que aquella es un acto administrativo, por lo que en los siguientes considerandos se procederá al estudio sobre la procedibilidad de la revocatoria directa de la resolución previamente mencionada.

Consideraciones entorno a la revocatoria directa y de oficio de la Resolución N° 6818 del 18 de febrero de 2022.

Corresponde a esta Superintendencia determinar si la Resolución N° 6818 del 18 de febrero de 2022 debe ser objeto de revocatoria directa en los términos del artículo 93 de la Ley 1437 de 2011, tomando de presente lo advertido en precedencia, en cuanto, a la ausencia de la firma del funcionario competente; de conformidad con el artículo 93 de la Ley 1437 del 2011. Para lo cual, en primer lugar, se establecerá el marco jurídico aplicable, seguido se decidirá sobre la procedencia de la revocatoria directa en los términos del artículo 94 de la Ley 1437 de 2011, para finalmente proceder al estudio de la revocatoria o no de la revocatoria directa.

Del marco jurídico.

Que de acuerdo con lo establecido por el artículo 93 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo -Ley 1437 de 2011-, se dispone lo siguiente:



Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

“Los actos administrativos deberán ser revocados por las mismas autoridades que los hayan expedido o por sus inmediatos superiores jerárquicos o funcionales, de oficio o a solicitud de parte, en cualquiera de los siguientes casos:

- 1. Cuando sea manifiesta su oposición a la Constitución Política o a la ley.*
- 2. Cuando no estén conformes con el interés público o social, o atenten contra él.*
- 3. Cuando con ellos se cause agravio injustificado a una persona”.*

Asimismo, el artículo 94 ibídem prevé lo siguiente:

“La revocación directa de los actos administrativos a solicitud de parte no procederá por la causal del numeral 1 del artículo anterior, cuando el peticionario haya interpuesto los recursos de que dichos actos sean susceptibles, ni en relación con los cuales haya operado la caducidad para su control judicial”.

En los anteriores términos queda expuesto el marco jurídico aplicable a las revocatorias directas y sobre el cual esta Superintendencia entrará a tomar una decisión en lo que respecto de aquella corresponda.

De la procedencia de la de revocatoria directa.

Sea lo primero indicar que la finalidad de la revocatoria directa dentro del ordenamiento jurídico colombiano no comporta la suerte de ser un recurso extraordinario en sede administrativa, pues aquella tiene por finalidad, en caso de ser procedente por algunas de las causales contempladas de manera expresa por el artículo 93 de la Ley 1437 de 2011, generar la pérdida de vigencia de un acto administrativo por decisión o determinación de la misma Autoridad que lo ha expedido o por su superior jerárquico o funcional.

Así mismo, conviene indicar que de conformidad con el artículo 94 de la Ley 1437 de 2011, la oportunidad para el ejercicio de la revocatoria directa se entiende ilimitado en el tiempo por parte de la Autoridad, salvo que el auto admisorio de la demanda del medio de control correspondiente le haya sido debidamente notificado, regla que resulta aplicable al caso bajo estudio, como quiera que la presente revocatoria se adelanta de oficio por parte de esta Superintendencia.

Caso en concreto.

Inicia esta Superintendencia el estudio de la presente revocatoria directa se adelanta de oficio, precisando que dentro de la naturaleza del acto administrativo como expresión de la voluntad unilateral de la Administración, existen una serie de requisitos indispensables para la existencia y validez de aquel, sin los cuales el acto no sería tal y en consecuencia

Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

adolecería de vicios de formación que llevarían a generar la invalidez de este¹, de lo cual, conviene resaltar que la ausencia de los requisitos formales en la expedición y manifestación de la voluntad de la administración, afectará la existencia del mismo.

En efecto, la forma en los actos administrativos se entiende de conformidad con la doctrina² como en los requisitos y manera de plasmar y exteriorizar la voluntad de la Administración, a fin de que aquella sea plasmada y rubricada en un instrumento idóneo y por el funcionario competente para realizar tal externalización; es decir, que la omisión de tales requisitos, comporta que aquel no haya nacido en debida forma en el ordenamiento jurídico.

Así las cosas, conviene poner de presente que la ausencia de la firma por parte del funcionario competente en el acto administrativo por medio del cual se pretendió resolver la solicitud de patente de invención tramitada bajo el radicado de la referencia por parte de esta Oficina, afectó la existencia del mismo, en consecuencia no es dable indicar que dicha resolución haya sido expedido en debida forma, afectando de esta forma y en atención a las consideraciones de la jurisprudencia y la doctrina la validez mismo.

De conformidad con lo antes expuesto, es preciso poner de presente que la herramienta de la revocatoria directa concede a la autoridad administrativa la oportunidad de corregir lo actuado, en consideración al interés general que se expresa en el hecho salvaguardar el principio de legalidad, reparar un daño público o evitar un agravio injustificado.

En relación con la finalidad de la revocación, la Corte Constitucional en Sentencia C-742/99 ha señalado que:

“(...) es la prerrogativa que tiene la administración para enmendar, en forma directa o a petición de parte, sus actuaciones contrarias a la ley o a la Constitución, que atenten contra el interés público o social o que generen agravio injustificado a alguna persona. Y es una prerrogativa en tanto que la administración puede extinguir sus propios actos por las causales previstas en la ley y está facultada para hacerlo en cualquier momento”. Además, ha precisado que para la administración constituye: “(...) una obligación que forzosamente debe asumir en los eventos en que, motu proprio, constatare la ocurrencia de una de las causales señaladas”. – Subraya fuera de texto –

De acuerdo con lo dispuesto en el precitado cuerpo normativo, la expedición de un acto administrativo por medios electrónicos está sujeta a que se cumpla con los elementos esenciales de existencia y eficacia, situación que en el presente caso no ocurre porque debido al error de operatividad ocurrido al accionar el sistema, se envió en forma indebida un documento, el cual, si bien en su contenido presenta la intención de la administración de conceder el privilegio de patente, el documento no incluye la información relativa a la firma, con lo cual, no hay certeza en la persona que lo suscribe y por lo tanto, no es posible concluir que corresponde en todos sus aspectos con las formalidades del acto

¹ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Cuarta. Sentencia del 12 de octubre de 2017, Consejero Ponente: Stella Jeannette Carvajal Basto (Radicación 19950).

² Berrocal Guerrero, Luis Enrique. Manual del Acto Administrativo -Según la Ley, la Jurisprudencia y la Doctrina. Sexta Edición. Librería Ediciones del Profesional Ltda. Bogotá, 2014, p. 98

Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

administrativo, por lo que en el presente caso se considera inexistente y no es posible atribuirle efecto jurídico alguno porque no surgió a la vida jurídica.

Precisamente a partir de la argumentación expuesta en precedencia y en concomitancia con el marco jurídico ya citado, esta Oficina considera que es necesario proceder a la revocatoria directa y de oficio de la Resolución N° 6818 del 18 de febrero de 2022, toda vez que aquella resulta contraria a la constitución y la ley.

Ahora bien, como consecuencia de lo anterior, se dispone este Despacho a resolver en debida forma la solicitud de patente de invención tramitada bajo el radicado de la referencia, lo cual se realizará dentro de este acto administrativo, en los siguientes considerandos, al amparo de los principios de eficacia, eficiencia y celeridad que orientan las actuaciones administrativas de conformidad con lo establecido en la Ley 1437 de 2011 -Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo-.

De la solicitud de patente de invención con radicado N° NC2019/0008675

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 9 de agosto de 2019, con el N° NC2019/0008675, por REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE INMUNO-PET”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/017525 del 9 de febrero de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 876 el 31 de octubre de 2019 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12222, notificado el 03 de agosto de 2021, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0008675 el 10 de diciembre de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 14 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 14 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que, se refieren a un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende un anticuerpo que se une a LAG3 y un emisor de positrones, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2010019570, en las secuencias específicas para las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión a LAG-3. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los efectos de: (i) mantener la inmunoreactividad en un 86% después de la conjugación y el radiomarcaje con el isótopo radiactivo ⁸⁹Zr (Pág. 76, Tabla 8); (ii) localizarse selectivamente en las células tumorales de los ratones positivos para LAG-3, con una captación de 43,1% en tejido tumoral que, es significativamente mayor, que la observada en otros tejidos como el timo que es del 6,6% (Pág. 78, Tabla 9); (iii) generar una orientación específica hacia el antígeno LAG-3 expresado en linfocitos humanos de tumores subcutáneos Raji/hPBMC cultivados en ratones, que es evidente en el aumento de la relación promedio tumor a sangre, al disminuir la dosis del conjugado *in vivo* (Pág. 80, Tabla 10) y en las imágenes obtenidas por tomografía de positrones (PET) el día 6 posterior a la administración, que muestran, una mayor orientación hacia el tumor, el bazo y los ganglios linfáticos axilares, al emplear una dosis de 0.03 mg/kg en comparación a una dosis de 5 mg/kg del inmunoconjugado (Fig. 9); e (iv) inhibir significativamente el crecimiento tumoral del modelo de tumor singénico MC38-cOVA/eGFP de ratón, al realizar el tratamiento combinado con el anticuerpo anti-LAG3 y un anticuerpo anti-PD-1 (Pág. 85, Tabla 13). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 14 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor argumenta que: “(...) El estado de la técnica WO2017/015560 anticipaba anticuerpos terapéuticos que se unen a LAG3.

La publicación de patente WO2017/015560, titulada “Antibody therapeutics that bind lag3”, de la solicitante SORRENTO THERAPEUTICS, INC., publicada en 26.01.2017, se refiere a composiciones y métodos derivados de anticuerpos anti-LAG3, como anticuerpos y fragmentos de los mismos que se unen a LAG3, así como métodos de tratamiento que los emplean (...)” y cita el resumen de dicha anterioridad.

Sostiene el opositor que: “(...) El documento WO2017/015560 sugiere que los anticuerpos anti-LAG3 son marcados para propósitos de diagnóstico con radionucleidos (WO2017/015560, pág 57), adicionalmente los polipéptidos no marcados, por ejemplo, fragmentos del mismo, pueden ser utilizados en combinación con otros agentes activos empleados para detectar los polipéptidos de unión tal como los anticuerpos marcados reactivos con los polipéptidos de unión u otros agentes activos. (...)” y cita la página 57 de dicha anterioridad.

Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

Además, señala el opositor: “(...) En cuanto a la reivindicación 1 y sus dependientes que reclaman además del anticuerpo que se une a LAG3 que el conjugado comprenda un emisor de positrones, se observa que tal característica presenta además de falta de claridad, concisión y sustento en la descripción, una amplitud que excede lo desarrollado y por lo tanto dicha característica no puede ser tenida en cuenta ya que no es posible compararla de forma exacta con el estado de la técnica.

De igual forma, las reivindicaciones independientes como la reivindicación 2 enseñan Mz donde M corresponde al emisor de positrones y z puede ser 0, con lo cual se establece que dicha característica es opcional, es decir que no es esencial para la invención; por lo que D1 es un documento suficiente para desvirtuar la novedad de la solicitud en estudio.

De lo anterior, se reconoce que un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3), tal como son reivindicados son conocidos a partir del documento WO2017/015560.

Por lo tanto, la solicitud no cumple con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento WO2017/015560.”

Por otra parte, menciona el opositor que: “(...) El estado de la técnica Perk et al., anticipaba los conjugados radiomarcados conjugados (sic) de la solicitud en estudio.

El artículo científico titulado “p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine: a new bifunctional chelate for facile radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for immuno-PET imaging” publicado en 18.09.2009 por Perk et al., enseñaba a su vez tomografía de emisión de positrones basada en conjugados de anticuerpos idénticos a los reivindicados (...)” y cita el resumen de dicho documento.

Adicionalmente, refiere el opositor que: “(...) Dicha publicación incluye la misma estructura general y funcional de la solicitud en estudio entendiendo que la Fig. 1 describe un anticuerpo conjugado con desferrioxamina el cual se encuentra acomplegado (sic) con Zr-89. El compuesto específico (sic) de la reivindicación 6 es el mismo de la anterioridad Perk et al. (...)”

En dicho documento se divulga incluso el uso de los conjugados en PET (Tomografía de Emisión de Positrones, por sus siglas en ingles), en especial para imágenes de tumor (...)” y cita la página 258 columna izquierda de Perk et al.

Remarca el opositor que “(...) Como se ha mencionado arriba, el documento WO2017/015560 no incluye la selección específica de una conjugación del anticuerpo con un emisor de positrones, a (sic) única diferencia con el estado de la técnica consiste en la selección específica de los CDRs del anticuerpo anti-CD137.

Para la fecha de presentación prioritaria, era evidente para un técnico medio versado en la materia la obtención de anticuerpos conjugados anti-LAG3 mediante procedimientos conocidos en WO2017/015560, siendo la conjugación con un emisor de positrones para tomografía PET, una alternativa obvia como se observa en la publicación de Perk et al.

Por lo tanto, la solicitud no cumple con el requisito de novedad ni nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento WO2017/015560 o el documento Perk et al. (...)”

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

El opositor adiciona que: “(...) el capítulo reivindicatorio carece de claridad, concisión y falta de soporte en la descripción según la Decisión 486 (Art. 30), en cuanto a la definición del conjugado que incluye “...un emisor de positrones” adicionalmente no cumple con el criterio de unidad de invención (Art. 25) al presentar cada juego de CDRs de anticuerpos (reivindicaciones 9 – 11) un efecto técnico distinto entre sí; y además comprende reivindicaciones no patentables asociadas a métodos de tratamiento (Art. 20 d.) en las reivindicaciones 13 – 25, que involucran un método para tratar un tumor que comprende la administración de las moléculas reivindicadas (...)”

Finalmente, solicita el opositor que: “(...) Por todo lo anterior, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene (...)”

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En respuesta a la oposición presentada el solicitante manifiesta que: “(...) con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, el día 20 de mayo de 2020 se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintidós (22) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado el 09 de agosto de 2019. En consecuencia, en el presente escrito se hará referencia al actual pliego reivindicatorio para dar respuesta a los argumentos de la oposición. Para su mejor referencia, se anexa copia de dicho pliego al presente escrito. (...)”

A continuación, con respecto a las objeciones con relación a la claridad, concisión y sustento referidas por el opositor el solicitante sostiene que: “(...) las reivindicaciones han sido modificadas para ajustarse a las reivindicaciones que se encuentran bajo estudio en otras jurisdicciones para solicitudes relacionadas con la solicitud PCT sobre la cual se reclama prioridad. (...)”

El solicitante señala que: “La Oposición sostiene que los conjugados de anticuerpos anti-LAG3 radiomarcados se proporcionan en WO 2017/015560, porque supuestamente dicho documento sugiere que los anticuerpos anti-LAG3 pueden marcarse con fines de diagnóstico con radionúclidos y, como tales, las reivindicaciones no serían nuevas.”

Frente a lo anterior, el solicitante manifiesta que: “(...) el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido, sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el opositor para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en los documentos citados como parte del estado de la técnica, lo cual no sucede con la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio.

En particular, no sucede que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio esté divulgada de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el documento WO2017/015560, puesto que las reivindicaciones independientes de la presente solicitud reclaman que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los seis CDRs dentro de los pares de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR especificados.

Por el contrario, el documento WO2017/015560 citado por el opositor no enseña o sugiere conjugados anti-LAG3 radiomarcados que tengan las secuencias reclamadas. Por lo tanto, en vista de los argumentos aquí presentados, es posible manifestar que el conjugado de anticuerpo radiomarcado de la presente solicitud que es novedoso con respecto al estado de la técnica citado por el opositor, puesto que no está contenido de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento WO2017/015560. (...)"

De igual manera, con relación a los argumentos del opositor relativos a la falta de nivel inventivo sustentados en las anterioridades WO2017/015560 y Perk et al. (2010); el solicitante argumenta que: "(...) el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina 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 subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el opositor no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del conjugado de anticuerpo radiomarcado reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

La materia reivindicada proporciona anticuerpos anti-LAG3, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que tienen las secuencias específicamente recitadas, conjugadas con desferroxamina y/o un emisor de positrones, en donde los conjugados de anticuerpos radiomarcados demuestran una alta especificidad para los tejidos que expresan LAG3. Dicho efecto técnico se evidencia al menos en los ensayos técnicos divulgados en los ejemplos de la solicitud, tal como se resumen a continuación:

- *El ejemplo 5 demuestra la especificidad de la unión del conjugado de anticuerpo*

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

radiomarcado. Los ratones NCr que portaban tumores que expresaban hLAG3 recibieron ⁸⁹Zr conjugado con mAb1 anti-LAG3 o anticuerpo no ligante a una dosis final de 50 µCi/ratón. Como se muestra en la Tabla 9, el anticuerpo anti-LAG3 conjugado con ⁸⁹Zr demostró claramente una alta captación en los tumores versus tejidos normales: la captación tumoral del 43.1% fue significativamente mayor que la siguiente captación más alta del 6.6% ID/g observada en el timo. Por el contrario, el anticuerpo no vinculante exhibió una absorción tumoral significativamente reducida del 7,8%. Estos datos indican la especificidad del anticuerpo monoclonal anti-LAG3 para tejidos que expresan LAG3. Ver también el párrafo [0222].

- *El ejemplo 6 demuestra el direccionamiento específico de antígeno del conjugado de anticuerpo ⁸⁹Zr-DFO-anti-LAG3 a LAG3 expresado en linfocitos humanos en tumores subcutáneos Raji/hPBMc crecidos en ratones NSG. La Tabla 10 muestra que la dosis de bloqueo de 5 mg/kg de ⁸⁹Zr-DFO-mAb1 demostró un aumento de la absorción de sangre (% ID/g) y una menor absorción tumoral (% ID/g) en tumores Raji/hPBMc en comparación con las dosis más bajas de 0.3, 0.1 y 0.03 mg/kg de ⁸⁹Zr-DFO-mAb1 (Tabla 10). Sin embargo, a medida que la dosis del conjugado de anticuerpo radiomarcado disminuyó, la proporción promedio de tumor a sangre aumentó demostrando especificidad a LAG3 in vivo.*

- *El ejemplo 8 respalda los hallazgos de los ejemplos 5 y 6 de que el anticuerpo es específico para tejidos que expresan LAG3. En este experimento, los ratones portadores de tumores (doblemente humanizados) fueron tratados con un anticuerpo de control de isotipo hlgG4, REGN2810 (PD-1 anti-humano, hlgG4), mAb1 (LAG3 anti-humano, hlgG4s) y una combinación de REGN2810 y anticuerpo anti-LAG3, dos veces por semana durante dos dosis, y se midieron los tamaños de los tumores. La Tabla 13 muestra que el grupo tratado con el anticuerpo LAG3 no mostró diferencias en el tamaño del tumor con respecto al grupo tratado con el control del isotipo, mientras que el tratamiento combinado retrasó significativamente el crecimiento del tumor. Además, la Figura 11 muestra que el tratamiento con el anticuerpo anti-LAG3 aumentó sorprendentemente la frecuencia de linfocitos T humanos CD8 (p = 0.0249) y CD4 (p = 0.0026) positivos para PD-1 y en el microambiente tumoral en ~28%, respectivamente.*

Estos ejemplos demuestran la alta especificidad de los conjugados de anticuerpos radiomarcados de las presentes reivindicaciones, lo que hace que estos compuestos sean particularmente útiles para obtener imágenes de un tejido positivo para LAG3 y/o en un régimen de tratamiento que implica un agente biológico terapéutico tal como un anticuerpo anti-PD-1. Ninguna de las publicaciones citadas contempla un conjugado de anticuerpo radiomarcado como se menciona en las presentes reivindicaciones. Aún menos, ninguna de las publicaciones citadas sugiere conjugados de anticuerpos radiomarcados que tengan las propiedades demostradas en los Ejemplos de la presente solicitud, o el uso de tales conjugados de anticuerpos radiomarcados en cualquiera de los métodos de las presentes reivindicaciones. En consecuencia, todas las reivindicaciones implican un paso inventivo sobre D1 en vista de D2.

Por lo tanto, es posible manifestar que el objeto de la presente solicitud no solo es novedoso, sino que también implica un nivel inventivo con respecto a los documentos WO2017/015560 y Perk et al. (...)"

En lo referente a las afirmaciones del opositor con respecto a la falta de unidad de invención, el solicitante considera que: "(...) Todos los conjugados de anticuerpos radiomarcados de

Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

las presentes reivindicaciones comparten las características técnicas inesperadas establecidas en los comentarios de la sección anterior. Estas características técnicas son características técnicas especiales que unifican la materia objeto de las reclamaciones. (...)

Adicionalmente, con respecto a los argumentos del opositor que sostienen que, las reivindicaciones 13 a 25 corresponden a usos, el solicitante hace notar que: “(...) las reivindicaciones 13-25 fueron eliminadas del actual pliego reivindicatorio mientras que la reivindicación 12 no está necesariamente relacionado con el tratamiento médico, por lo que se mantiene en su forma original. (...)”

Finalmente, concluye el solicitante que: “(...) i) El comprimido de la presente solicitud es novedoso con respecto a WO2017/015560;

ii) El comprimido de la presente solicitud tiene un efecto técnico superior que no podría haber sido previsto a partir de las enseñanzas contenidas en los documentos WO2017/015560 y Perk et al., por lo que dichos documentos no le restan nivel inventivo a la solicitud; y

iii) La petición del opositor LABORATORIOS LEGRAND S.A. de negar el beneficio patentario a la solicitud No. NC2019/0008675 carece de fundamento puesto que la invención descrita en las actuales reivindicaciones 1 a 22 cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo y aplicación industrial.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto a la Superintendencia de Industria y Comercio, si así fuera el caso, conceder el privilegio de patente para la invención titulada “ANTICUERPOS ANTILAG3 RADIOMARCADOS PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE INMUNO-PET” a nombre de REGENERON PHARMACEUTICALS INC. Asimismo, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.”

Respuesta de la Oficina

En respuesta a la oposición presentada, esta Oficina se permite señalar, con relación a los documentos referidos por el opositor como antecedentes que desvirtúan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud:

- WO2017/015560 que divulga composiciones y métodos que se relacionan o se derivan de anticuerpos anti-LAG-3; particularmente, anticuerpos completamente humanos que se unen a LAG-3, fragmentos de unión al antígeno o derivados de estos, ácidos nucleicos, células y métodos para obtener dichas moléculas (Pág. 1, Resumen), y
- Perk L. R., et al (2010) que enseña, la determinación cinética de la reacción y la robustez del radioetiquetado de tres anticuerpos monoclonales pre-modificados con p-isotiocianatobenzil-desferrioxamina B (Df-Bz-NCS) y etiquetados con (89) Zr a diferentes pHs, con el fin de evaluar la estabilidad en diferentes amortiguadores y en el suero humano, además de, realizar estudios comparativos de biodistribución e imágenes PET en ratones que portan tumores (Pág. 250, Resumen).

Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

Que, luego de la revisión detallada de la divulgación de los documentos referidos en la oposición, se encuentra que, ninguna de las señaladas anterioridades divulga un conjugado de anticuerpo radiomarcado de unión a LAG-3 humana, que comprenda las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) incluidas en las reivindicaciones radicadas bajo el N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022 y, por lo tanto, no pueden considerarse como pertinentes para afectar la novedad del objeto de la presente solicitud.

En conexión con lo anterior, dado que, no existe ninguna sugerencia explícita en ninguna de las anterioridades referidas en la oposición, con respecto a la secuencia de aminoácidos específica de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 que, se identifica como el componente central del conjugado reclamado, no es posible que, mediante la combinación de los documentos referidos por la oposición, se llegue de manera evidente a la estructura de las moléculas reivindicadas en la presente solicitud, puesto que, no sería previsible anticipar la estructura de los anticuerpos.

Así las cosas, se le asiste la razón al solicitante en que los documentos referidos por el opositor, no permiten llegar de manera obvia a las estructuras objeto de la presente solicitud, ni mucho menos, logran anticipar los efectos técnicos incorporados en los ejemplos 5, 6 y 8 del capítulo descriptivo radicado bajo el N° NC2019/0008675 el 09 de agosto de 2019.

Por otra parte, con relación a los argumentos del opositor relativos a la falta de claridad, concisión y falta de soporte en la descripción del objeto reivindicado, esta Oficina se permite señalar que, mediante la presentación del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022, se dieron por superadas todas las objeciones relativas al incumplimiento de dichos requisitos y, en consecuencia, se le asiste la razón al solicitante en que las actuales reivindicaciones, cumplen con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486.

Finalmente, en lo que respecta a los argumentos del opositor que sostienen que, cada juego de CDR's corresponde a una invención diferente con un efecto técnico distinto y, que, señalan que, las reivindicaciones 13 a 25 se refieren a métodos de tratamiento considerados materia no patentable de acuerdo con el artículo 20 literal d, esta Oficina aclara que, el capítulo reivindicatorio radicado bajo N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022, se refiere únicamente a una estructura de conjugado de anticuerpo caracterizado por una única combinación de seis CDR's y, por lo tanto, cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 25. Así mismo, respecto a las reivindicaciones relativas a métodos de tratamiento, es de aclarar que, el presente capítulo reivindicatorio no contempla dentro de su alcance materia exceptuada de patentabilidad y, por lo tanto, dichos argumentos no son procedentes.

En conclusión, esta Oficina considera que, las anterioridades referidas por la sociedad opositora no afectan los requisitos de patentabilidad para las actuales reivindicaciones radicadas bajo N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022. Así mismo, los argumentos de la sociedad opositora relativos al incumplimiento de los artículos 20, 25 y 30 de la Decisión 486, no son procedentes para el actual capítulo reivindicatorio y, por lo tanto, la oposición no desvirtúa la patentabilidad de la presente solicitud.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0008675 el 10 de diciembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera:

Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

“ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA INMUNOLOCALIZACIÓN POR TOMOGRAFÍA DE POSITRONES”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: REVOCAR la Resolución N° 6818 del 18 de febrero de 2022 “Por la cual se otorga una Patente de Invención”, de conformidad con lo expuesto en la parte considerativa del presente acto administrativo.

ARTÍCULO 2: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 3: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA INMUNOLOCALIZACIÓN POR TOMOGRAFÍA DE POSITRONES”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 51/10, C07C 259/00, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0001160 el 03 de febrero de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Domicilio: 777 OLD SAW MILL RIVER ROAD TARRYTOWN, NEW YORK 10591-6707, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Gavin THURSTON, Marcus KELLY, William OLSON, Dangshe MA y Richard TAVARE.

Prioridad N°: 10/02/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/457,287.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/017525

Fecha: 9 de febrero de 2018.

Vigente desde: 9 de febrero de 2018

Hasta: 9 de febrero de 2038.

ARTÍCULO 4: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 5: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente



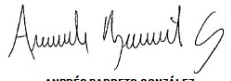
Resolución N° 13573

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de marzo de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.03.18
12:00:18 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3) y un emisor de positrones, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

una combinación de tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 420; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 422; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 424; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 428; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 430, y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 432.

2. El conjugado de la reivindicación 1, que comprende además un resto quelante.

3. El conjugado de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno o más restos de fórmula (A):



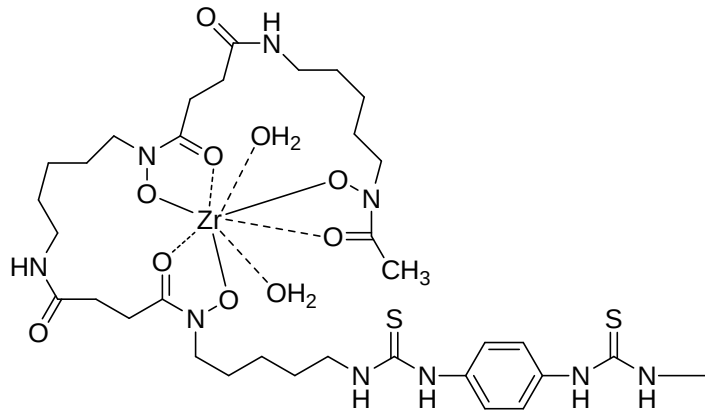
(A)

en donde L es un resto quelante; M es un emisor de positrones; y z, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1; y en donde al menos uno de z es 1.

4. El conjugado de la reivindicación 2, en donde el resto quelante comprende desferrioxamina.

5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .

6. El conjugado de la reivindicación 3, en donde -L-M es

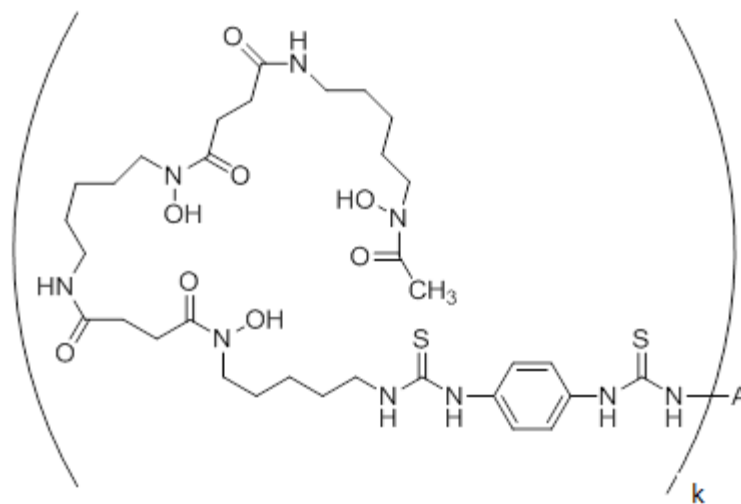


7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno, dos, o tres restos de fórmula **(A)**.

8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de HCVR como se establece en la SEQ ID NO: 418; y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se establece en la SEQ ID NO: 426.

9. Un método *ex vivo* de obtención de imágenes de un tejido que expresa LAG3 que comprende visualizar la expresión de LAG3 mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) en un tejido que ha sido expuesto al conjugado de anticuerpo radiomarcado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un compuesto de Fórmula (III):



en donde:

- (i) A es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a LAG3 que comprende una combinación de tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3)

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 420; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 422; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 424; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 428; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 430, y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 432; y

(ii) k es 1-30.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de HCVR establecida en la SEQ ID NO: 418; y una secuencia de aminoácidos de LCVR establecida en la SEQ ID NO: 426.

12. El compuesto de las reivindicaciones 10 u 11, en donde k es 1 o 2.

13. El método de la reivindicación 9 para identificar el agotamiento de células T en un tejido.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el tejido es canceroso, exhibe una infección viral, exhibe una infección bacteriana, exhibe una infección fúngica, o exhibe una infección parasitaria.

