

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

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:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 01 de noviembre de 2013, con el Radicado N°13-259825-00000-0000, por la(s) sociedad(es) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha 4\beta 7$ ” que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/036072 del 02 de mayo de 2012.

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: 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 de esta solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 680 del 29 de noviembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 20 de mayo de 2014, el solicitante presentó petición de examen de patentabilidad, en los términos establecidos en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

QUINTO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: “*Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente*”.

SEXTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

se realizó el examen de fondo y se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 418, notificado el 27 de enero de 2015, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a falta de claridad de la descripción, falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, falta de unidad de invención y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 18, 25 y 30 de la Decisión 486.

Transcurrido el plazo establecido no se dio respuesta al requerimiento y sugerencias arriba indicados, puesto que la solicitante no atendió a los requerimientos frente a la falta de claridad, sustento y unidad de invención de la solicitud. Por lo anterior, este Despacho encuentra que a pesar de la respuesta subsisten impedimentos para la concesión por los siguientes motivos:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de establecer dosificaciones y esquemas de dosificación adecuados para los anticuerpos ANTI – $\alpha\beta 7$, mediante el desarrollo de formulaciones estables, que comprendan estos anticuerpos, preferiblemente formulaciones intravenosas que generen niveles de sangre constantes terapéuticamente de una manera apropiada y en un tiempo prolongado en pacientes que padezcan principalmente enfermedades inflamatorias del intestino.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación que comprende una mezcla de un azúcar no reductora, un anticuerpo ANTI – $\alpha\beta 7$ y al menos un aminoácido libre.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las objeciones a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio se mantienen, puesto que, contrario a lo indicado por la solicitante, la reivindicación 1 no es clara puesto que pretende definir una formulación en términos de los nombres comunes de los ingredientes activos (DCI) y de los excipientes incorporados, al indicar que el sistema de entrega farmacéutico comprende grupos funcionales tales como: aminoácidos libres, azúcar no reductor y por referencia al epítipo al cual se une el anticuerpo, pero no proporciona las características estructurales ciertas de los compuestos que hacen parte de la formulación, de manera que no es posible establecer el alcance de la materia reclamada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

Las reivindicaciones 17, 18, 21, 22 - 25 no son claras porque definen una formulación, en términos de su resultado alcanzar, indicando que esta es estable a 25°C y 60% de humedad relativa por 12 o 24 meses; que la formulación se almacena como una dosis única en un vial; que dicho vial contiene 300 mg de anticuerpo anti – $\alpha 4\beta 7$; que la formulación tiene mas de 55% de isoforma cargada; que mas del 95% del anticuerpo es monomérico y menos del 2.5% de agregado. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

La reivindicación 20 no presenta sustento en la descripción ya que hace referencia a porcentajes de similitud de las secuencias de aminoácidos correspondientes a las regiones de cadena pesada y ligera reclamadas, lo cual no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.

La reivindicación 26 no es clara porque define un anticuerpo a partir de su nombre comercial farmacéutico y no se define a partir de sus características técnicas estructurales mencionando las secuencias de aminoácidos que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitante argumenta que el concepto común inventivo desarrollado en la presente invención corresponde a una composición que comprende un anticuerpo anti – $\alpha 4\beta 7$, un aminoácido libre, y un azúcar reductor, y que los otros grupos inventivos identificados por el examinador se refieren a elementos que se agregan adicionalmente a la composición, pero eso limita aun mas la composición, es decir el concepto común inventivo. Sin embargo este Despacho se permite aclarar que la objeción por unidad de invención se mantiene, porque la invención se refieren a 4 grupos inventivos debido a no existe un elemento común estructural que los una y porque las formulaciones que comprenden un anticuerpo monoclonal, un aminoácido libre y un azúcar no reductor, ya eran conocidas en el documento D1, tal como se muestra en el análisis de patentabilidad.

Los grupos inventivos que están definidos en la descripción presentan las siguientes características esenciales:

- I. Reivindicaciones 1, 3 - 6, 8, 12 - 16: Composición que comprende el anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ + aminoácido libre + azúcar no reductor

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

- II. Reivindicación 2 y 7: Composición que comprende el anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ + aminoácido libre + azúcar no reductor + agente tamponante.
- III. Reivindicaciones 2, 7, 9 - 11: Composición que comprende el anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ + aminoácido libre + azúcar no reductor + agente tamponante + tensioactivo.
- IV. Reivindicación 3 - 6, 8 - 11: Composición que comprende el anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ + aminoácido libre + azúcar no reductor + tensioactivo.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de mayo de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CLELAND J <i>et al.</i> , 2001. Journal of pharmaceutical sciences. Vol 90, No. 3, pág. 310 – 321.	A Specific Molar Ratio of Stabilizer to Protein is Required for Storage Stability of a Lyophilized Monoclonal Antibody	Marzo/2001
D2	WO01/78779	Method of administering an antibody	25/October/2001
D3	PARIKH A <i>et al.</i> , 2009. Journal of Crohn's and Colitis. Vol 3, Issue 1, pág. S62.	Gastrointestinal selectivity of Vedolizumab (MLN0002), a humanized monoclonal antibody to $\alpha 4\beta 7$ integrin	Febrero/2009

El documento D1¹ divulga el desarrollo de formulaciones proteicas estables empleando un anticuerpo monoclonal humanizado denominado rhuMAb HER2, con el cual se evalúa el impacto generado al emplear lioprotectores, sacarosa y trehalosa, como ingredientes independientes o en combinación con manitol, en cuento a la estabilidad de las proteínas, cuando se almacenan a una temperatura de 40°C (Abstract).

El documento D2² divulga un método de administración de un anticuerpo, el cual puede

1 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170024>

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0178779&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

ser un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano, para desarrollar un método de tratamiento para pacientes que sufren de enfermedades inflamatorias asociadas con infiltraciones leucocitarias, y el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de una inmunoglobulina que presenta una afinidad específica de unión por la integrina $\alpha 4\beta 7$ (Pág. 2, Párr. 5).

El documento D3³ divulga un anticuerpo monoclonal anti integrina - $\alpha 4\beta 7$, denominado Vedolizumab que antagoniza las interacciones $\alpha 4\beta 7$ - MAdCAM-1, mediante el bloqueo de la migración hacia el intestino de los linfocitos $\alpha 4\beta 7^{+}$. Se analiza su eficacia, especificidad y el perfil de seguridad de este anticuerpo para ser empleado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn's (Pág. S62, P130, Párr. 1).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

En el presente caso, la formulación estable reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una formulación estable que comprende una mezcla de un azúcar no reductor, un anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ y un aminoácido libre, en la que la formulación es liofilizada y la proporción molar de azúcar no reductor respecto a anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ (mol: mol) es 730:1; en donde el aminoácido libre incluye 125mM de arginina”* (Ver página 6 del radicado N°13-259825-00005-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representa el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Formulación estable	Formulación que se almacena a temperaturas elevadas, para determinar su estabilidad relativa (Pág. 311, Col. 2, Párr. 1).	Formulación (Pág. 24, Párr. 3).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

Mezcla de un azúcar no reductor	Azúcares y proporciones molares de estas (Pág. 313, Col. 2, Párr. 3).	No registra
Anticuerpo anti - α 4 β 7	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, empleado como modelo de proteína en la formulación (Pág. 311, Col. 2).	Anticuerpo que se une específicamente a la integrina α 4 β 7 humana (Pág. 5, Párr. 4).
Aminoácido libre 125 mM arginina	Histidina (Pág. 313, Col. 1, Párr. 2).	No registra
Proporción molar de azúcar no reductor respecto a anticuerpo anti - α 4 β 7 (mol: mol) es 730:1	Altas proporciones molares de azúcar respecto a la proteína (600 – 1800: 1) (Pág. 318, Col. 2, Párr. 3 – Tabla 2).	No registra

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga formulaciones liofilizadas que comprenden una variedad de azúcares y proporciones molares de estas, respecto a un modelo protéico tal como un anticuerpo monoclonal denominado rhuMAb HER2 (Pág. 311, Col. 2 - Pág. 313, Col. 2). Específicamente realizaron formulaciones que comprenden hasta un máximo de 25 mg/mL de la proteína, en este caso correspondiente al anticuerpo rhuMAb HER2, o pueden contener 5mM de succinato a pH 5.0, 5 mM del aminoácido histidina a pH 6.0, azúcares tales como sucrosa o trehalosa en concentraciones de 0 – 250 mM, sacarosa en concentraciones de 0 – 250 mM, 60 mM de manitol o combinaciones de sacarosa con manitol en concentraciones hasta un máximo de 60 mM entre las dos (Pág. 313, Col. 1, Párr. 1 – Tabla 1). También se evidencia el potencial de la adición de un aminoácido libre como la histidina en el incremento de la estabilidad en las formulaciones proteicas, durante los procesos de liofilización y almacenamiento (Pág. 313, Col. 2, Párr. 3). Las formulaciones pueden comprender adicionalmente un tensoactivo como el polisorbato (Pág. 313, Col. 1).

En cuanto al documento D2 divulga una formulación que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno que tiene especificidad de unión para α 4 β 7 función de la integrina y un agente terapéutico adicional, los cuales se pueden mezclar juntos antes de la administración o administrarse por separado en forma de una solución, emulsión o cápsula (Pág. 24, Párr. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación de D1 consiste en el anticuerpo que se une específicamente a la integrina α 4 β 7.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

El efecto que logra el incluir una formulación que comprende un anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, es el desarrollo de una formulación estable.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer una formulación alternativa que comprenda un anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, para producir una formulación estable”.

Sin embargo, el documento D2 ya sugería el desarrollo de una formulación que comprende un anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$, útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias asociadas con infiltraciones leucocitarias (Pág. 24, Párr. 3), el cual comprende los mismos seis CDRs con un 100% de identidad y cobertura (ver alineamientos), correspondientes a la región variable de cadena ligera y la región variable de cadena pesada, reclamados por la solicitante según la reivindicación 16. Adicionalmente como lo evidencia la solicitante en el capítulo descriptivo la formulación reclamada puede comprender aminoácidos libres tales como histidina o arginina ya que estos actúan como crioprotectores y liofrotectores y no cristalizan cuando se liofilizan como componentes de una formulación (Pág. 41, Párr. 2), por lo cual una persona normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación para emplear el anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ divulgado en el documento D2 como un modelo protéico para el desarrollo de una formulación estable que puede comprender un aminoácido libre como la histidina sugerido el documento D1 (Pág. 313, Col. 2), y por lo tanto el objeto reclamado por la solicitante en la reivindicación 1 no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Región variable de cadena pesada

Query: SEC ID NO: 6 de D2

Sbjct: SEC ID NO: 2 de la solicitud

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

WO_2012_151248_2

Sequence ID: lcl|Query_14161 Length: 470 Number of Matches: 3

Range 1: 6 to 180 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	
355 bits(910)	7e-126	Compositional matrix adjust.	172/175(98%)	174/175(99%)	0/175(0%)	
Query 6	VILFLVSTATSVHSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKCKSGGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLE				65	
	+ILFLV+TAT VHSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKCKSGGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLE					
Sbjct 6	IILFLVATATGVHSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKCKSGGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLE				65	
Query 66	WIGEIDPSESNTNQNQFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDY				125	
	WIGEIDPSESNTNQNQFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDY					
Sbjct 66	WIGEIDPSESNTNQNQFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDY				125	
Query 126	AIDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS				180	
	AIDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS					
Sbjct 126	AIDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS				180	

Región variable de cadena ligera

Query: SEC ID NO: 8 de D2
Sbjct: SEC ID NO: 4 de la solicitud

WO_2012_151248_4

Sequence ID: lcl|Query_19499 Length: 238 Number of Matches: 1

Range 1: 6 to 137 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	
242 bits(617)	1e-85	Compositional matrix adjust.	119/132(90%)	123/132(93%)	3/132(2%)	
Query 10	LLLFWIPVSGG---DVVMTQSPSLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPG				66	
	++LF + + G DVVMTQSPSLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPG					
Sbjct 6	IILFLVATATGVHSDVVMQSPSLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPG				65	
Query 67	QSPQLLIYGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLOGTHQPYTFGQG				126	
	QSPQLLIYGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLOGTHQPYTFGQG					
Sbjct 66	QSPQLLIYGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLOGTHQPYTFGQG				125	
Query 127	TKVEIKRADAAP 138					
	TKVEIKR AAP					
Sbjct 126	TKVEIKRTVAAP 137					

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anticuerpo humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4 \beta 7$, divulgada en el documento D2, y la metodología para la preparación de formulaciones estables liofilizadas, que comprenden proporciones molares específicas de azúcares no reductoras e incluyen un aminoácido libre como la histidina, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 – 8, 12 - 25, no mencionan alguna característica haga inventiva

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

la formulacion estable de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En el presente caso, la formulación estable reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 9 se refiere a: *“La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha formulación comprende además un tensoactivo”* (Ver página 6 del radicado N°13-259825-00005-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 9, y las reveladas en los documentos D1 y D3, que representa el estado de la técnica:

Tabla 2

Características esenciales (Rv. 9 modalidad Rv. 1)	D1	D3
Formulación estable	Formulación que se almacena a temperaturas elevadas, para determinar su estabilidad relativa (Pág. 311, Col. 2, Párr. 1).	No registra
Mezcla de un azúcar no reductor	Azúcares y proporciones molares de estas (Pág. 313, Col. 2, Párr. 3).	No registra
Anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, empleado como modelo de proteína en la formulación (Pág. 311, Col. 2).	Anticuerpo monoclonal anti integrina - $\alpha 4\beta 7$, denominado Vedolizumab que antagoniza las interacciones $\alpha 4\beta 7$ - MAdCAM-1 (Pág. S62, P130, Párr. 1).
Aminoácido libre 125 mM arginina	Histidina (Pág. 313, Col. 1, Párr. 2).	No registra
Tensoactivo	Comprenden entre 0.01 y 0.2 % w/v de polisorbato 20 (Pág. 313, Col. 1, Párr. 1).	No registra
Proporción molar de azúcar no reductor respecto a anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$ (mol: mol) es 730:1	Altas proporciones molares de azúcar respecto a la proteína (600 – 1800: 1) (Pág. 318, Col. 2, Párr. 3 – Tabla 2).	No registra

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga formulaciones

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

lío filizadas que comprenden una variedad de azúcares y proporciones molares de estas, respecto a un anticuerpo monoclonal denominado rhuMAb HER2 (Pág. 313, Col. 2, Párr. 3). Específicamente realizaron formulaciones que comprenden hasta un máximo de 25 mg/mL de la proteína, en este caso correspondiente al anticuerpo rhuMAb HER2, o pueden contener 5mM de succinato a pH 5.0, 5 mM del aminoácido histidina a pH 6.0, azúcares tales como sucrosa o trehalosa en concentraciones de 0 – 250 mM, sacarosa en concentraciones de 0 – 250 mM, 60 mM de manitol o combinaciones de sacarosa con manitol en concentraciones hasta un máximo de 60 mM entre las dos (Pág. 313, Col. 1, Párr. 1 – Tabla 1). También se evidencia el potencial de la adición de un aminoácido como la histidina en el incremento de la estabilidad en las formulaciones proteicas, durante los procesos de liofilización y almacenamiento (Pág. 313, Col. 2, Párr. 3). Las formulaciones pueden comprender adicionalmente un tensoactivo como el polisorbato (Pág. 313, Col. 1).

En cuanto al documento D3 divulga un anticuerpo monoclonal anti integrina - $\alpha 4\beta 7$, denominado Vedolizumab que antagoniza las interacciones $\alpha 4\beta 7$ - MAdCAM-1, mediante el bloqueo de la migración hacia el intestino de los linfocitos $\alpha 4\beta 7^+$. Se analiza su eficacia, especificidad y el perfil de seguridad de este anticuerpo para ser utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn's (Pág. S62, P130, Párr. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación de D1 consiste en el anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$.

El efecto que logra el incluir una formulación que comprende un anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, es el desarrollo de una formulación estable.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Cómo proveer una formulación alternativa que comprenda un anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, para producir una formulación estable".

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ humana, que pueda ser empleado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales (Pág. S62, P130, Párr. 1), por lo cual una persona normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación para emplear el anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$, denominado Vedolizumab divulgado en el documento D3 como un modelo protéico para el desarrollo de una formulación estable, que puede comprender un aminoácido libre como la histidina sugerido el documento D1, y por lo tanto el objeto reclamado por la solicitante en la reivindicación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

1 no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anticuerpo Vedolizumab divulgada en el documento D3, y la metodología para la preparación de formulaciones estables liofilizadas, que comprenden proporciones molares específicas de azúcares no reductoras e incluyen un aminoácido libre como la histidina, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 9 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 10, 11 y 26, no mencionan alguna característica haga inventiva la formulación estable de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En respuesta al argumento de la solicitante según el cual el producto reivindicado es estable como se puede observar en la pagina 62 de la especificación, este Despacho se permite aclarar que el documento D1 divulga el desarrollo de formulaciones a partir de las mismas características técnicas esenciales reclamadas por la solicitante, empleando como modelo protéico un anticuerpo monoclonal recombinante, desarrollando formulaciones estables en las cuales se ha reducido la agregación y desaminación de las proteínas que se generaba durante el almacenamiento, lo cual esta directamente relacionada con la inhibición del despliegue durante la liofilización, manteniendo, en este caso el anticuerpo monoclonal en su estado original durante el proceso de congelamiento/secado, asegurando su estabilidad en estado sólido/seco durante el almacenamiento de las formulaciones (Pág. 319, Col. 2). Adicionalmente se afirma que el almacenamiento de formulaciones liofilizadas a largo plazo a temperatura ambiente o menor, puede lograrse mediante la selección apropiada de la mezcla de azúcar y la tasa molar, evidenciando formulaciones estables a largo plazo entre 23 a 54 meses (Pág. 317, Tabla 2), por lo cual el efecto demostrado por la solicitante según el cual se obtiene formulaciones estables por 38 meses a 5°C y por 30 meses a 25°C/60% de humedad, no representa un efecto técnico inesperado ni sorprendente a la luz de las enseñanzas del documento D1. Cabe resaltar que aunque la solicitud reclama diferentes proporciones y concentraciones de los componentes de la formulación estable, la variación de este tipo de parámetros, corresponde al que hacer de la persona normalmente versada en la materia, por lo cual el objeto reclamado en la solicitud no presenta altura inventiva.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

En referencia al argumento de la solicitante según el cual los documentos D2 y D3 no enseñan o sugieren las formulaciones reivindicadas, este Despacho se permite aclarar que dichos documentos corresponden a los complementarios en el examen, y son relevantes para el análisis de nivel inventivo porque divulgan la misma estructura aminoácida de las regiones determinantes de complementariedad CDRs y el anticuerpo Vedolizumab (Pág. S62, P130, Párr. 1) respectivamente, reclamado por la solicitante según las reivindicaciones 16 y 26. Adicionalmente el documento D1 que corresponde al estado de la técnica más cercano, sugiere todas las características técnicas esenciales de las formulaciones reclamadas por la solicitante, ya que estas comprenden una mezcla de azúcar no reductor, un aminoácido libre, un agente buffer, y un tensoactivo (Pág. 317, Tabla 2); y aunque no especifica que dicha formulación contenga el anticuerpo humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, si sugiere el desarrollo de formulaciones estables a partir de anticuerpos monoclonales recombinantes, como modelos protéicos (Pág. 311, Col. 2), por lo cual una persona normalmente versada en la material tendría la suficiente motivación para emplear el anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ divulgado en el documento D2, o el anticuerpo Vedolizumab divulgado en el documento D3 (Pág. S62, P130, Párr. 1), y seguir las recomendaciones para el desarrollo de formulaciones estables a largo lazo sugeridas en el documento D1, por lo cual el objeto reclamado por la solicitante no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 – D2 y D1 - D3.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:52510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259825

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha 4\beta 7$ ".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Millennium Pharmaceuticals, INC., advirtiéndole(s) 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 Ago 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MAURICIO PATIÑO BONNET, PATMARKS@PRIETOCARRIZOSA.COM

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez