

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 52510 del 26 de agosto de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención para la creación denominada: “FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha 4\beta 7$ ”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la solicitud no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 01 de octubre de 2015, con el No. 13-259825-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC., por intermedio de apoderado, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente indica que a pesar de que se dio respuesta al acto oficial mediante radicado No. 13-259825-00005-0000 del día 05 de junio de 2015, y se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio, este Despacho afirmó en la Resolución acá impugnada que no se dio respuesta al requerimiento, ignorando el contenido de la respuesta y pasando por alto el capítulo reivindicatorio presentado. Frente a dichos hechos, la recurrente señala que este Despacho ha incurrido en una violación al artículo 42 del código de procedimiento administrativo y de lo contencioso administrativo puesto que la decisión tomada “*no se basa en las pruebas e informes suministrados por el solicitante como respuesta al oficio No. 418 (...)*”.

Al respecto, la recurrente afirma que el examinador no evaluó el objeto ni la claridad del capítulo reivindicatorio No. 13-259825-00005-0000, pues la reivindicación 1 de este capítulo reivindicatorio “*no reivindica composiciones que comprende ‘al menos un aminoácido libre’ cualquiera, como erradamente asevera el examinador. Dicha reivindicación hace alusión 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 liofilizada y la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1; en donde el aminoácido libre incluye 125mM de arginina’.* Siendo así es claro que el objeto de la reivindicación no es un formulación que comprende cualquier aminoácido libre, (...) la formulación está limitada a aquella que presenta arginina en la cantidad definida anteriormente”. La recurrente agrega que el objeto de la presente solicitud es “*una formulación liofilizada donde la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1; en donde el aminoácido libre incluye 125mM de arginina*”.

Adicionalmente, la recurrente afirma que, a diferencia de lo establecido por este Despacho, sí se proporcionaron las características estructurales de la formulación reclamada, puesto que la reivindicación indica cuáles son los componentes que la constituyen y las proporciones en que dichos componentes están presentes, de acuerdo a como está indicado en el instructivo de examen de solicitudes de patentes de invención de la SIC.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

A continuación, la recurrente afirma que en la Resolución impugnada también se pasaron por alto las limitaciones hechas a la solicitud, puesto que este Despacho indica que esta no tiene unidad de invención afirmando *“de forma errada que el concepto inventivo común es un anticuerpo monoclonal, un ácido libre y un azúcar reductor, lo cual es diferente a la materia reclamada en la actual reivindicación 1 (...)”*. Además, la recurrente afirma que tampoco es cierto que dichas formulaciones ya fueran conocidas en el documento D1, pues en el estado de la técnica no existían formulaciones como las reclamadas y que, de hecho, en el análisis de patentabilidad este Despacho indicó que la reivindicación 1 cumplía con el requisito de novedad. Frente lo anterior, la recurrente afirma que *“resulta incoherente que para desvirtuar la unidad de invención se considere que la invención carece de novedad pero para analizar el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad se establezca que la invención es novedosa”*.

Por otro lado, la recurrente alega que en el examen de nivel inventivo, pese que se halla anunciado que basaría su estudio en el último capítulo reivindicatorio, al hacer la comparación con el documento D1, concluye que la única diferencia entre el estado de la técnica y la materia reclamada es que el anticuerpo se une específicamente a la integrina $\alpha\beta 7$, sin tener en cuenta las otras diferencias, puesto que *“(...) pasa por alto que una de las principales diferencias entre la invención de la presente solicitud y la que reporta D1 que es el hecho que la formulación aquí reivindicada incluye 125mM de arginina”*. Además, la recurrente indica que tampoco se tuvo en cuenta la proporción que debe existir entre el azúcar no reductor respecto al anticuerpo que es 730:1, el cual, *“aunque puede llegar a pensarse que es un valor comprendido en el rango entre 600-1800:1, que en algún momento menciona D1, la presente solicitud hace alusión a un valor preciso de la proporción de un anticuerpo que no había sido reportado en D1 y dicha característica debe ser considerada novedosa, pues la existencia de una generalidad no afecta la novedad de un caso particular (...)”*.

Por otro lado, la recurrente indica que este Despacho no se pronunció ante todos los argumentos expuestos en la respuesta. Menciona que no se manifestó sobre el hecho que en el documento D1 la proporción óptima era 360:1, lo cual, según afirma la recurrente, habría llevado a una persona versada en la materia a agregar una cantidad similar a la reportada como óptima en D1 y *“(...) no tendría ninguna motivación a partir de las enseñanzas de Cleland para preparar una formulación estable del anticuerpo descrito en D2 (...)”*.

Además, afirma que este Despacho tampoco se manifestó sobre los argumentos basados en el artículo anexo al memorial de respuesta a la acción oficial No. 418, puesto que aun cuando los solutos y las cantidades de tamponante de la formulación reclamada son altos, Tang y Pikal (2004) habían establecido que los solutos mayores incrementan el tiempo de secado, dando como consecuencia largos tiempos de manufactura y altos costos. La recurrente agrega que a partir de dicho documento, una persona versada en la materia no optaría por usar este tipo de solutos que además comprometerían la estabilidad de la formulación. Sin embargo, la recurrente afirma que el producto reivindicado en la presente solicitud es estable *“(...) por 38 meses a 5°C y por 30 meses a 25°C/60% humedad (...)”*.

Por otra parte, la recurrente afirma que no es claro si este Despacho aceptó las nuevas reivindicaciones presentadas el 5 de junio de 2015, que si no las aceptó, no se encuentra la motivación en la resolución que explique las razones para no aceptar el nuevo capítulo y que,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

por el contrario, si este Despacho aceptó las nuevas reivindicaciones “*no se entiende por qué no incluye dentro de las características esenciales de la invención la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) 730:1 y la presencia de 125mM de arginina*”. Agrega que esta situación “*atenta contra la seguridad jurídica del proceso pues en este caso no se evalúa la patentabilidad del objeto solicitado mediante las reivindicaciones sino el objeto que el examinador ha deseado analizar*”.

A continuación, afirma que las reivindicaciones 17 y 18 no son resultados a alcanzar sino se refieren a propiedades intrínsecas logradas con la formulación reclamada, que la reivindicación 21, al referirse a un vial de dosis única, no corresponde a un resultado a alcanzar, puesto que pretende definir la forma de presentación del producto. Que por su parte, las reivindicaciones 22 a 25 se refieren a las características del tipo de anticuerpo que será agregado a la formulación. En cuanto a la reivindicación 20, la recurrente afirma que su sustento se encuentra en las páginas 28 y 29 de la descripción. Y que en la reivindicación 26 no se hace referencia a un nombre comercial, como indica este Despacho, sino a la denominación técnica usual vedolizumab.

Respecto al análisis de nivel inventivo por este Despacho, la recurrente indica que “*la solución para lograr la estabilidad de la formulación no se debe a la inclusión de un anticuerpo que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, como se afirma en la Resolución. Por el contrario, el problema planteado en la presente solicitud es ¿cómo estabilizar una composición que comprende anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$? Y la solución propuesta por el solicitante es mediante la producción de una formulación liofilizada, con una proporción molar de azúcar no reductor respecto a anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) de 730:1 y la adición de 125mM de arginina*”. Agrega que en el examen no se comprendió la invención pues el estado de la técnica no comprende una formulación estable que comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, pues reporta una formulación estable para el anticuerpo rhuMAb HER2.

Adicionalmente, la recurrente afirma que una persona versada en la materia “*sabe que un compuesto puede ser nefasto para la estabilidad de otro anticuerpo cuya secuencia de aminoácidos es absolutamente distinta, afirmar que los anticuerpos o ingredientes activos de las formulaciones reportadas en D1, D2 u D3 son intercambiables y que si una formulación sirve para estabilizar un anticuerpo servirá para estabilizar cualquier otro anticuerpo es un error garrafal (...)*”. Además, la recurrente afirma que no existe motivación alguna para precisar la cantidad reivindicada y que el examinador hizo un análisis retrospectivo “*donde ignora que un rango de 600 a 1800 es muy amplio para permitir predecir que al producir una formulación con un anticuerpo al reportado en D1 se debía utilizar justo la proporción 730:1 (...)*”. Luego, la recurrente argumenta que por el hecho de que el objeto de la presente solicitud no es el anticuerpo sino su formulación estable, “*es imposible afirmar que D2 ya sugería el desarrollo de una formulación estable que comprende los componentes que se definen en la actual reivindicación 1, en las cantidades que en dicha reivindicación se precisan*”. Asimismo, señala que ningún documento D1-D3 hace mención alguna a la arginina como componente de la formulación, pues el documento D1 solo menciona la histidina y el documento D2 no menciona ningún aminoácido y que una persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para adicionar 125mM de arginina “*y esperar que dicha formulación fuera más estable que cualquier otra del mismo compuesto reportada en el estado de la técnica*”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

Por otra parte, la recurrente indica que lo anteriormente argumentado aplica a la reivindicación 9, pues de ella también fueron ignoradas todas sus características técnicas.

Por último, la recurrente señala que “(...) si se hubiera estudiado el capítulo reivindicatorio correcto, con el alcance dado en la reivindicación 1 y se evalúa el nivel inventivo de forma adecuada, (...) el resultado del estudio de patentabilidad lleva a establecer que la formulación que aquí se reivindica es novedosa y tiene nivel inventivo”.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

De la revisión del procedimiento adelantado por este Despacho, se aclara a la solicitante que en el análisis de Nivel inventivo se indica claramente que las reivindicaciones estudiadas corresponden a las del radicado No. 13-259825-00005-0000 (Pág. 5, Resolución N° 52510). Así mismo, se verificó que en el examen de patentabilidad se incluyeron todas las características técnicas de la formulación reclamada en las tablas 1 y 2, sin embargo, no se tuvo en cuenta que el aminoácido libre de la formulación es definido como arginina en una cantidad de 125mM. Por lo anterior, se le haya la razón a la solicitante cuando argumenta que la arginina hace parte del objeto reclamado.

Por otra parte, con relación a la afirmación de la solicitante según la cual es un error considerar que los componentes de una formulación estable servirán para estabilizar anticuerpos o ingredientes activos diferentes, se aclara a la solicitante que la presente solicitud no define el ingrediente activo correspondiente a un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ mediante una estructura cierta y por tanto dicho argumento carece de validez. De hecho, en la memoria descriptiva únicamente existe sustento para el anticuerpo vedolizumab. En ese sentido, este Despacho no se equivoca al decir que persisten las objeciones por claridad y sustento de las reivindicaciones, puesto que a pesar de que se reivindique que la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1 y el aminoácido libre es arginina (125mM), se han dejado sin definir: i) la estructura del ingrediente activo, es decir, del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$; y ii) el azúcar no reductor.

Adicionalmente, al parecer la solicitante está ignorando características esenciales de la formulación descrita, puesto que de acuerdo con lo mencionado en la memoria descriptiva, fueron ensayadas seis formulaciones diferentes, todas las cuales tienen histidina y polisorbato 80 como componentes de la formulación (Fl. 112-116, tablas 1 – 3). Además, según el sustento de la descripción, la formulación seleccionada para ser liofilizada fue aquella constituida por 60mg/ml de vedolizumab en histidina 50mM, arginina 125mM, sacarosa 10% y polisorbato 80 al 0.06% (Fl. 109). En ese orden de ideas, las reivindicaciones y la descripción son inconsistentes, toda vez que de la descripción se desprende que la histidina y el polisorbato 80 son esenciales para la invención, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones.

Por otra parte, no se puede reconocer la unidad de invención de la presente solicitud por el hecho de que una formulación se caracteriza por sus ingredientes (activo y excipientes) y las proporciones de los mismos. Por lo tanto, el reclamar una formulación para un anticuerpo que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

no está caracterizado, y donde el azúcar no reductor puede seleccionarse entre al menos cuatro opciones (reivindicación 3), aunque en la descripción solo existe sustento de realización para sacarosa o manitol+sacarosa, no es posible identificar un solo concepto inventivo. En ese sentido, se identifican cuatro grupos inventivos, así:

Grupo inventivo 1: Formulación liofilizada que comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ + un azúcar no reductor + un aminoácido libre (125mM de arginina), en la que la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1.

Grupo inventivo 2: Formulación liofilizada que comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ + un azúcar no reductor + un aminoácido libre (125mM de arginina) + histidina, en la que la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1.

Grupo inventivo 3: Formulación liofilizada que comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ + un azúcar no reductor + un aminoácido libre (125mM de arginina) + histidina + tensoactivo, en la que la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1.

Grupo inventivo 4: Formulación liofilizada que comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ + un azúcar no reductor + un aminoácido libre (125mM de arginina) + tensoactivo, en la que la proporción molar de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (mol:mol) es de 730:1.

Por otro lado, respecto al estado de la técnica seleccionado por este Despacho, el documento D1 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, divulga 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 sacarosa o trehalosa 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).

A diferencia de lo divulgado en el documento D1, la formulación reclamada comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ y 125mM de arginina (lo cual como ya se indicó carece de sustento). No existe un efecto que dicha diferencia le confiera a la invención reclamada, puesto que la solicitante no ha demostrado un efecto técnico asociado a esa composición específica.

Por su parte, el documento D2 enseña las cadenas variables ligera y pesada de un anticuerpo anti - $\alpha 4\beta 7$, y su modo de administración (Resumen). Y el documento D3 da a conocer un 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). En ese orden de ideas, los documentos D2 y D3, a pesar de divulgar anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$, no dan a conocer una formulación que contenga el aminoácido libre arginina, y por lo tanto, no proporcionan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

sugerencia o razón suficiente para que una persona medianamente versada en la materia llegara a la formulación reivindicada en la presente solicitud a partir de la combinación de los documentos D1 y D2 o de la combinación de los documentos D1 y D3.

No obstante, este Despacho se permite aclarar que de acuerdo con lo divulgado en la descripción, se estudiaron tres formulaciones diferentes que tienen 125mM de arginina, donde la formulación que consiste en Vedolizumab 60 mg/ml, histidina 50mM, arginina 125 mM, sacarosa al 9% y polisorbato 80 al 0.06% mostró los mejores resultados de estabilidad de almacenamiento por un tiempo de tres meses a 5°C, 25°C y 40°C (Tablas 1 a 3, fl. 112-116). Dichos resultados de estabilidad no se pueden atribuir a la materia reclamada en la reivindicación 1 puesto que allí se han dejado sin definir, el anticuerpo y el azúcar reductor. Además, como se mencionó anteriormente, no se han incluido otros componentes de la formulación, como la histidina y el surfactante, que hacen parte esencial de la misma.

Con respecto a la afirmación de que la proporción óptima de D1 era 360:1 y que una persona versada en la materia se vería motivada a seleccionar una cantidad similar, en lugar de la proporción reclamada en la presente solicitud, se aclara que el documento D1 divulga un rango desde 180 a 1800 y demostraron que la proporción 360:1 fue suficiente para inhibir la deamidación y la agregación tras el almacenamiento, sin embargo, como se puede comprobar en la tabla 2 (Pág. 317), las proporciones 600:1 y 1800:1 resultaron más óptimas. Además, se aclara que las proporciones de los excipientes de una formulación se deben definir específicamente para el ingrediente activo de interés y corresponde a una tarea rutinaria del campo técnico.

Frente al argumento de la solicitante, según el cual, a partir de la divulgación de Tang y Pikal (2004), una persona medianamente verada en la materia no optaría por usar solutos mayores en la formulación, se aclara que dicho documento no resulta relevante por el hecho de que para la formulación reclamada la descripción no demuestra un efecto atribuible a la selección de la proporción de azúcar no reductor respecto al anticuerpo anti- $\alpha\beta 7$.

Por lo demás, encuentra esta Oficina, que en el estado de la técnica existen otros documentos que eventualmente podrían afectar la patentabilidad de la materia reclamada, como son Mattern *et al.* (1999)¹ e Izutsu *et al.* (2009)², los cuales divulgan la importancia de la arginina en la formulación de proteínas liofilizadas. Además, por el hecho de que no se tuvieron en cuenta todas las características reclamadas en el examen de nivel inventivo se hace necesario realizar un nuevo examen de patentabilidad con el fin de que la decisión tomada por el Despacho recaiga completamente sobre la materia reclamada por la solicitante.

Por lo anterior, encuentra este Despacho procedente revocar la decisión impugnada y en su lugar, remitir el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones de esta Superintendencia, con el propósito de que se practique un nuevo estudio de patentabilidad.

En virtud de lo expuesto, el Superintendente de Industria y Comercio

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10231881>

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122314>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98509

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-259825

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 52510 del 26 de agosto de 2015, por medio de la cual se denegó una solicitud de patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, para que se disponga lo relacionado con la práctica un nuevo examen de patentabilidad, según lo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina y hacer el correspondiente traslado al solicitante.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad MILLENNIUM PHARMACEUTICALS INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)

MAURICIO PATIÑO BONNET, PATMARKS@PRIETOCARRIZOSA.COM

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez