

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

**RESOLUCIÓN No:14655**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-259852

**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 N° 13-259852-0000-0000, por la sociedad 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/US2012/036069 del 02 de mayo de 2012.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado 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.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9347, notificado por fijación en lista el 11 de agosto de 2015, se requirió a la 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.

**CUARTO:** Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13-259852-0007-0000 del 11 de diciembre de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 13 que rempazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

**QUINTO:** 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."*

**SEXTO:** Que las reivindicaciones 1 a 13 del radicado N° 13-259852-0007-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**6.1. Objeto de la invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de anticuerpos mantengan niveles constantes en la sangre y que sean terapéuticamente eficaces a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de una forma estable.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una

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

**RESOLUCIÓN No:14655**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-259852

formulación farmacéutica estable que comprende una mezcla de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ , un antioxidante o quelante y al menos un aminoácido libre, en la que la formulación está en forma líquida.

## 6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el: 02 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   | WO 2009009407 | "Antibody Formulations"                                             | 15/Enero/2009        |
| D3   | US 7147851    | "Humanized immunoglobulin reactive with $\alpha 4\beta 7$ integrin" | 12/Diciembre/2006    |

El documento D1<sup>1</sup> divulga una formulación de anticuerpo que es más estable al cambio de temperatura comparada a una formulación estándar (tal como 30mM de citrato, 10mM NaCl, pH 6.5), dicha formulación muestra una precipitación reducida cuando se somete a condiciones de estrés a las cuales una formulación estándar se ha agregado (Pág. 1; Resumen).

El documento D3<sup>2</sup> divulga inmunoglobulinas humanizadas que tienen especificidad de unión a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que comprenden una región de unión al antígeno de origen no-humano (Ej. de un roedor) y al menos una porción de una inmunoglobulina de origen humano (Ej. una región marco humana, o una región constante humana) (Pág. 1, Resumen).

## 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 reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende (...)"* (Ver página 11 del radicado N° 13-259852-0007-0000)

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 D3 que representan el estado de la técnica:

**Tabla 1**

- 1 En línea: <http://www.google.com/patents/WO2009009407A1?cl=en>
- 2 En línea: <http://www.google.com/patents/US7147851>

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

**RESOLUCIÓN No:14655**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-259852

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                                                                         | D3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende una mezcla de:                                                                                                                                                                                        | Una formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, <i>Resumen de la Invención</i> ) (Pág. 7, Fig. 1).                                                                                                | Formulación en solución o emulsión (Pág. 30, Col. 15, Párr. [65])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ con una región de unión al antígeno que comprende los siguientes CDRs Cadena liviana: CDR1 SEQ ID N°: 11, CDR2 SEQ ID N°: 12, CDR3 SEQ ID NO: 13, Cadena pesada: CDR1 SEQ ID N°: 8, CDR2 SEQ ID NO: 9, CDR1 SEQ ID NO: 10. | un anticuerpo anti-CD20 (Pág. 20, Rev. 1)                                                                                                                                                                  | Que comprende una inmunoglobulina humanizada o un fragmento de unión al antígeno de la misma que tiene una especificidad por la integrina $\alpha 4\beta 7$ (Pág. 74, Rev. 1). La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena liviana del reformado anticuerpo humano Act-1 (SEQ ID NO: 52) y la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 55) (Pág. 35, Col. 26, Párr. [50]). |
| Un antioxidante o quelante citrato en una concentración de 20mM a 30mM                                                                                                                                                                                           | que comprende 30mM de citrato de sodio (Pág. 7, Fig. 1)                                                                                                                                                    | No se menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| un surfactante polisorbato 80 a una concentración de 0,1% a 0,3%                                                                                                                                                                                                 | 0.01 a 0.2% de polisorbato 80 (Pág. 3, Párr. [3])                                                                                                                                                          | No se menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| un aminoácido libre de arginina en una concentración de 50mM a 150mM                                                                                                                                                                                             | En una realización preferida dicho amortiguador contiene 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1).                                                                                                                  | No se menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| el agente tamponante histidina en una concentración de 25mM a 65mM                                                                                                                                                                                               | En algunas realizaciones de la invención los ejemplos de tamponantes que controlan el pH incluyen: acetato, succinato, gluconato, histidina, citrato y otros amortiguadores orgánicos (Pág. 9, Párr. [2]). | No se menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

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, una formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, *Resumen de la Invención*) anti-CD20 (Pág. 20, Rev. 1) que comprende 30mM de citrato de sodio (Pág. 7, Fig. 1) y que comprende adicionalmente de 10 a 100 mM de acetato de sodio, 25 a 100 mM de cloruro de sodio, 0.02 a 0.2 de EDTA, 0.01 a 0.2% de polisorbato 80 y se ajusta a un pH de entre 5 a 7 (Pág. 3, Párr. [3]). En algunas realizaciones de la invención, los ejemplos de tamponantes que controlan el pH incluyen: acetato, succinato, gluconato, histidina, citrato y otros amortiguadores orgánicos (Pág. 9, Párr. [2]) en tanto que en una realización preferida dicho amortiguador contiene 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la formulación del documento D1 consiste en que la formulación de la solicitud comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$  con una región de unión al antígeno que comprende los

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14655

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-259852

siguientes CDRs Cadena liviana: CDR1 SEQ ID N°: 11, CDR2 SEQ ID N: 12, CDR3 SEQ ID NO: 13, Cadena pesada: CDR1 SEQ ID N°: 8, CDR2 SEQ ID NO: 9, CDR1 SEQ ID NO: 10.

El efecto que logra el incluir un anticuerpo anti-α4β7 con dichos CDRs específicos es que promueve la inhibición de la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM y que contribuye al tratamiento de enfermedades inflamatorias.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación farmacéutica conocida en D1 para proporcionar una formulación alternativa que inhiba la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM y contribuya al tratamiento de enfermedades inflamatorias?

Sin embargo, una formulación en solución o emulsión (Pág. 30, Col. 15, Párr. [65]) que comprende una inmunoglobulina humanizada o un fragmento de unión al antígeno de la misma que tiene una especificidad por la integrina α4β7 (Pág. 74, Rev. 1) denominada Act-1 que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena liviana (SEQ ID NO: 52) (Pág. 35, Col. 26, Párr. [50]), y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 55) (Pág. 35, Col. 26 Párr. [65]), ya había sido divulgada en el documento D3, que menciona como dicho anticuerpo se une a MAdCAM-1, fibronectina y/o V CAM-1 e inhibe la infiltración de leucocitos en diferentes tejidos (Pág. 29, Col. 13, Párr. [35-40]). Las secuencias (SEQ ID NO: 52 y 55) del documento D3 tienen una identidad del 100% con las respectivas SEQ ID NO: 4 y 2 de la solicitud como se evidencia en los Alineamientos NO: 1 y 2, adicionalmente dichas secuencias comprenden las seis secuencias de los CDRs de la reivindicación 1 de la solicitud.

Alineamiento NO: 1

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
20-140_SEQ_ID_NO_2      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYWMHVRQAPGQRLEWIGEDIDPSESNTNY 60
US_7147851_B1_55      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYWMHVRQAPGQRLEWIGEDIDPSESNTNY 60
                        *****
20-140_SEQ_ID_NO_2      NQKFKGKRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGLTVTVS 120
US_7147851_B1_55      NQKFKGKRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGLTVTVS 120
                        *****
20-140_SEQ_ID_NO_2      S 121
US_7147851_B1_55      S 121
                        *
```

Alineamiento NO. 2

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
20-131_SEQ_ID_NO_4      DVVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRF 60
US_7147851_B1_52      DVVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRF 60
                        *****
20-131_SEQ_ID_NO_4      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGTHQPYTFGGGTKVEIK 112
US_7147851_B1_52      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGTHQPYTFGGGTKVEIK 112
                        *****
```

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

**RESOLUCIÓN No:14655**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-259852

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un anticuerpo anti-  $\alpha\beta 7$  con las secuencias de aminoácidos para la cadena ligera SEQ ID NO 52 y para la cadena pesada SEQ ID NO 55 como el documento D3, en una formulación como la divulgada en el documento D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que contrario a lo afirmado por la solicitante, la presencia de NaCl en formulaciones para el almacenamiento de proteínas, no se considera perjudicial ni conduce a la formación de cristales indeseables durante el almacenamiento, todo lo contrario se considera una práctica común para el buen mantenimiento a largo plazo de las proteínas, en razón a que como es bien conocido<sup>3</sup> una mayor concentración de solutos contribuye a la disminución del punto de congelamiento de una disolución y por ende a la disminución en de la formación de cristales a bajas temperaturas, lo cual aplica para el caso de la formulación en disolución del anticuerpo anti- $\alpha\beta 7$  reclamada por el solicitante. No obstante es importante resaltar que la inclusión de NaCl en disoluciones que contienen proteínas está más relacionada con el rol de dicha sal en el mantenimiento de las interacciones electrostáticas de los aminoácidos con la disolución, favoreciendo la solubilidad de las proteínas y por ende reduciendo la formación de precipitados indeseables<sup>4</sup>.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual nada en el estado de la técnica enseñaba, insinuaba o motivaba a la persona versada en la materia a eliminar el NaCl de la composición reportada en D1, para estabilizar unos anticuerpos con unas secuencias de aminoácidos absolutamente diferentes, se aclara que como se discutió previamente la ausencia de NaCl en una composición no se considera una característica técnica que confiera nivel inventivo a la formulación reclamada, toda vez que no tiene el efecto estabilizador reclamado por la solicitante, ahora bien como se evidencio en el análisis de nivel inventivo, las características técnicas de la formulación reivindicada han sido anticipadas mediante la combinación de los documentos D3 y D1, donde es evidente según los alineamientos NO: 1 y 2 como las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera SEQ ID NO: 2 y 4 de las solicitud que comprenden los 6 CDRs reclamados en la reivindicación 1, son idénticas en un 100% de identidad a las respectivas secuencias SEQ ID NO: 55 y 52 del documento D1, por lo tanto el anticuerpo presente en la formulación reclamada por la solicitante, ya había sido divulgado previamente en formulaciones dentro del estado de la técnica.

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

3 Tomado de: Brown T., et al., "Química, la ciencia central" Pág. [547- 55], Decimo-primera edición, PEARSON EDUCACIÓN, México, 2009 ISBN: 978.

4 Tomado de: Lehninger & Cox, "Principles of Biochemistry" Pág. [113-148], Quinta edición, W. H. Freeman and Company, New York, 2007, ISBN-13: 978-0-7167-7108-1

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

**RESOLUCIÓN No:14655**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/13-259852

Superintendente de Industria y Comercio,

**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 sociedad Millennium Pharmaceuticals, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 31 Mar 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor(a)

**MAURICIO PATIÑO BONNET**, PATMARKS@PRIETOCARRIZOSA.COM

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez