

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-259852- -5	FECHA: 2015-08-03 16:15:49
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MAURICIO PATIÑO BONNET

Asunto: Radicación: 13-259852- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 9347
 Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/036069				
Fecha de Presentación Internacional	02/05/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	13-259582-0000-00000	01/Noviembre/2013
Reivindicaciones:	13-259582-0000-00000	01/Noviembre/2013
	13-259582-0001-00000	15/Mayo/2014
	13-259582-0004-00000	11/Junio/2015
Dibujos:	13-259582-0000-00000	01/Noviembre/2013
Secuencias:	13-259582-0000-00000	01/Noviembre/2013
Respuesta	13-259582-0004-00000	11/Junio/2015
Prioridad:	US 61/481,522	05/Mayo/2011
	US 61/544,054	06/Octubre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante

al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En la presente solicitud se estudiarán las 15 reivindicaciones del radicado N°13-259582-00004-00000, ya que el solicitante canceló las tasas de presentación, modificación y de reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “Formulación para anticuerpo Anti- $\alpha 4\beta 7$ ”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de anticuerpos que den origen a niveles constantes de sangre 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 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.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395, A61K 47/12, A61K 47/14, A61K 47/18, A61K 47/26, A61K 9/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no es clara debido a que hace referencia a una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, pero dicha molécula no se encuentra definida estructuralmente, es importante mencionar que un anticuerpo debe caracterizarse a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, la ausencia de dicha definición del anticuerpo dificulta al examinador distinguir entre la formulación reclamada y lo divulgado en el estado de la técnica. Por otra parte, en la descripción no existe sustento para un sistema de entrega farmacéutico que contenga un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ya que los resultados que se presentan son únicamente para vedolizumab. En ese sentido, debe restringirse la materia reclamada a lo sustentado en la descripción y deben incluirse todas las características técnicas esenciales en la reivindicación independiente.
2. La reivindicación 1 hace referencia al agente MONOAQUAT el cual es una marca registrada y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.
3. La reivindicación 6 no es clara debido a que hace referencia a las regiones de unión al antígeno CDRs de la cadena liviana y pesada pero se mencionan únicamente secuencias para el CDR1 de ambas cadenas. Se sugiere realizar las correcciones en dicha reivindicación para mencionar todos los CDRs (1,2 o 3) de ambas cadenas o en su defecto incluir las secuencias de los 4 CDRs faltantes, para definir adecuadamente el anticuerpo. Adicionalmente dicha reivindicación hace referencia a la SEQ ID NO: 14 la cual se identifica como un CDR pero dicha secuencia en realidad comprende 111 residuos de aminoácidos que coinciden en un 100% con los residuos 20-131 de la SEQ ID NO: 4, por lo que parece constituir una región de cadena liviana de acuerdo con lo enunciado en la reivindicación 7. Se sugiere realizar las correcciones necesarias.

4. La reivindicación 7 no es clara debido a que hace referencia a las regiones de cadena pesada o liviana pero estas no se definen por su estructura completa que comprende su secuencia de aminoácidos, sino que se definen con base en porcentajes de identidad del 95% con las SEQ ID NO: 2, 4 o 5. Se recuerda al solicitante que cualquiera de las macromoléculas mencionadas debe ser caracterizada por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, y que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere y por ende distinguir el objeto reclamado de lo divulgado en el estado de la técnica. Adicionalmente se recomienda hacer claridad sobre qué tipo de regiones de la cadena pesada o liviana (variables o constantes) comprenden dichas secuencias.
5. La reivindicación 15 no es clara debido a que menciona la expresión: “*donde hay 5% o menos de agregado*” la cual constituye un resultado a alcanzar que no define la formulación, puesto que incluye cualquier alternativa presente o futura que llegue a este resultado. Se recomienda definir la invención por sus características técnicas esenciales estructurales o funcionales.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no sustenta un sistema de entrega farmacéutico que contiene un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, ya que los resultados que se presentan son únicamente para vedolizumab. En ese sentido, debe restringirse la materia reclamada a lo sustentado en la descripción.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

No hay unidad de invención entre las reivindicaciones independientes ya que el concepto común inventivo, anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, no cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con los documentos D1 a D3 (ver análisis de patentabilidad).

Debido a que los excipientes reclamados en las reivindicaciones difieren notablemente en las modalidades de composiciones reclamadas en las reivindicaciones, se considera que la solicitud comprende dos grupos inventivos definidos de la siguiente manera:

- Grupo inventivo 1 (Reivindicaciones 1-3, 5 a 15): 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.
- Grupo inventivo 2 (Reivindicaciones 4, 6 a 15): Formulación farmacéutica líquida estable que comprende al menos aproximadamente 60 mg/ml a aproximadamente 180mg/ml de anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, un agente tamponante y al menos aproximadamente 5nM de citrato.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de

prioridad: 02 de mayo de 2011, y 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
D2	US 20050095238	"Treating a disease associated with leukocyte infiltration of mucosal tissues, such as inflammatory bowel disease, asthma, graft vs host disease, pancreatitis, diabetes, or sinusitis with a humanized immunoglobulin or antigen-binding fragment thereof having binding specificity for alpha 4 beta 7 integrin"	05/Mayo/2005
D3	US 7147851	"Humanized immunoglobulin reactive with $\alpha 4\beta 7$ integrin"	12/Diciembre/2006

El documento D1¹ 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 D2² divulga un método para tratar a un humano que tiene una enfermedad asociada con la infiltración de leucocitos en los tejidos de las mucosas que comprende administrar a dicho humano una cantidad efectiva de una inmunoglobulina humana o humanizada o un fragmento de unión al antígeno de la misma que tiene especificidad por la integrina $\alpha 4\beta 7$. Preferiblemente no más de 8mg de inmunoglobulina o fragmento de unión al antígeno por peso corporal son administrados durante un periodo de un mes (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ 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).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende una mezcla de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, un antioxidante seleccionado del grupo que consiste de (...)"* (Radicado N° 13-259582-0004-00000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende	Formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, Resumen de la Invención)	Formulación en solución o emulsión (Pág. 19, Párr. [0053])
una mezcla de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$	No se menciona	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. 19, Párr. [0053])
un antioxidante seleccionado del grupo que consiste de citrato, ácido lipoico, ácido úrico, glutatión, tocoferol, caroteno, licopeno, cisteína, compuestos de fosfonato, ácido etidronico, desferoxamina y malato;	Formulación estándar (30mM de citrato) (Pág. 7, Fig. 1)	No se menciona
o quelante seleccionado del grupo que	0.02 a 0.2 de EDTA (Pág. 3,	no se menciona

- 1 En línea: <http://www.google.com/patents/WO2009009407A1?cl=en>
- 2 En línea: <http://www.google.com/patents/US20050095238>
- 3 En línea: <http://www.google.com/patents/US7147851>

consiste de citrato, ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilenglicoltetraacético (EGTA), dimercaprol, ácido dietilentriaminopentaacético y N,N-bis(carboximetil)glicina y EDTA;	Párr. [3])	
un surfactante seleccionado del grupo que consiste de polisorbato, t-Octilfenoxipolietoxietanol dodecil sulfato sódico (SDS), lauril sulfato sódico, octil glucósido sódico, lauril-, miristil-, linoleil- o estearil-sulfobetaina, lauril-, miristil-, linoleil- o estearil-sarcosina, linoleil-, miristil- o cetil-betaina, lauroamidopropil-, cocamidopropil-, linoleamidopropil-, miristamidopropil-, palmidopropil- o isoestearamidopropil-betaina (por ejemplo, lauroamidopropilo), miristamidopropil-, palmidopropil- o isoestearamidopropil-dimetilamina, metil cocoil-aurato de sodio o metil oleil-aurato disodico, monopalmitato de sorbitan,	De 0.01 a 0.2% de polisorbato 80 (Pág. 3, Párr. [3])	no se menciona
y la serie MONAQUAT, polietilglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG) y copolímeros de polioxitileno y polioxiopropilenglicol; y al menos un aminoácido libre	Histidina (Pág. 9, Párr. [2]) 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1)	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, Resumen de la Invención) 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]). La formulación de D1 incluye tamponantes que controlan el pH que comprenden: acetato, succinato, gluconato, histidina, citrato y otros amortiguadores orgánicos (Pág. 9, Párr. [2]), tal que en una realización preferida dicho amortiguador contiene 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1). Adicionalmente el documento D1 menciona que el anticuerpo puede estar presente en una cantidad de 20-300 mg/ml (Pág. 20, Rev. 9).

En cuanto al documento D2 divulga una formulación en solución o emulsión que comprende una inmunoglobulina humanizada o un fragmento de unión al antígeno de la misma que tiene una especificidad por la integrina $\alpha 4\beta 7$, donde este anticuerpo puede ser administrado como parte de una composición farmacéutica la cual puede incluir un agente terapéutico adicional (Pág. 19, Párr. [0053])

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación de D1 consiste en que la formulación de la solicitud comprende un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$

El efecto que logra el incluir un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ en dicha formulación es que se obtiene una formulación farmacéutica más estable útil para inhibir la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM y que contribuye al tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación acuosa conocida en D1 para obtener una formulación alternativa”.

Sin embargo, una formulación en solución o emulsión 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. 19, Párr. [0053]) específicamente un anticuerpo denominado LDP-02 (Pág. 19, Párr. [0056]) ya había sido divulgada previamente en el documento D2 que enseña como el anticuerpo LDP-02 bloquea las interacciones con MADCAM-1 y puede

inhibir el reclutamiento de leucocitos desde la vasculatura a la mucosa gastrointestinal, ejerciendo un efecto benéfico sobre la actividad inflamatoria en pacientes (Pág. 19, Párr. [0056])

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en producir una formulación para el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (también conocido como vedolizumab) habría resultado previsible la incorporación del anticuerpo LDP-02 divulgado en el documento D2 dentro de la formulación líquida conocida en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Más aun cuando es conocimiento del conjunto que el anticuerpo LDP-02 es una versión anterior del vedolizumab⁴ y que de acuerdo con lo divulgado por la solicitante en la figura 3 (Pág. 181 Radicado N° 13-259582-0000-00000), se diferencian únicamente en dos aminoácidos en su cadena ligera (Pág. 13, Párr. [20], Radicado N° 13-259582-0000-00000). Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no adicionan características técnicas que hagan inventiva la formulación de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

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

La reivindicación 1 consiste en “La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ tiene una región de unión al antígeno que comprende los siguientes CDRs: (...)” (Radicado N° 13-259582-0004-00000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D1
La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,:	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 $\alpha 4\beta 7$ (Pág. 74, Rev. 1)	Una formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, <i>Resumen de la Invención</i>) 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 una realización preferida dicho amortiguador contiene 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1).
donde el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ tiene una región de unión al antígeno que comprende los siguientes CDRs Cadena liviana: CDR1 SEQ ID N°: 9, CDR1 SEQIDN0: 10 CDR1 SEQIDN0: 11, Cadena pesada: CDR1 SEQ ID N°: 12, CDR1 SEQ ID NO: 13, CDR1 SEQ ID NO: 14”	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)	No se menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 6 porque divulga 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 $\alpha 4\beta 7$ (Pág. 74, Rev. 1) denominada Act-1 cuya secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena liviana (SEQ ID NO: 52)

4 En línea: <http://jpet.aspetjournals.org/content/330/3/864.full.pdf+html>

(Pág. 35, Col. 26, Párr. [50]), y la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 55) (Pág. 35, Col. 26 Párr. [65]) dichas secuencias tienen una identidad del 100% con las SEQ ID NO: 4 y 2 de la solicitud respectivamente, adicionalmente dichas secuencias comprenden las seis secuencias de los CDRs de la reivindicación 6 de la solicitud como se puede evidenciar claramente en los recuadros de los alineamientos NO.1 y NO: 2.

Alineamiento NO: 1

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
20-140_SEQ_ID_NO_2      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEDIPSESNTNY 60
US_7147851_B1_55      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEDIPSESNTNY 60
                        *****

20-140_SEQ_ID_NO_2      NQKFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGTLVTVS 120
US_7147851_B1_55      NQKFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGTLVTVS 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      DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGLSNRF 60
US_7147851_B1_52      DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGLSNRF 60
                        *****

20-131_SEQ_ID_NO_4      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQGTHQPYTFGQGTKVEIK 112
US_7147851_B1_52      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQGTHQPYTFGQGTKVEIK 112
                        *****
```

En cuanto al documento D1 divulga una formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, Resumen de la Invención) una formulación estándar 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 una realización preferida dicho amortiguador contiene 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1). Adicionalmente el documento D1 menciona que el anticuerpo puede esta presente en una cantidad de 20-300 mg/ml (Pág. 20, Rev. 9).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el documento D1 consiste en que la formulación de la solicitud contiene las características descritas en las reivindicaciones 1 a 6.

El efecto técnico de una formulación liquida según las reivindicaciones 1 a 6 es que se obtiene una formulación farmacéutica más estable con reducción de agregados, resistente a la temperatura.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación conocida en el documento D3, para proveer una composición alternativa con mayor estabilidad y resistencia a la temperatura”.

Sin embargo, una formulación estable acuosa de un anticuerpo (Pág. 2, Resumen de la Invención) 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]). Ya bhabia sido divulgada en el documento D1 que enseña además una formulación que incluye en algunas realizaciones tamponantes que controlan el pH incluyen: acetato, succinato, gluconato, histidina, citrato y otros amortiguadores orgánicos (Pág. 9, Párr. [2]), en donde en una realización preferida dicho amortiguador contiene 1% de Arginina (Pág. 13, Ej. 1). Dicha formulacion provee una estabilidad inesperada bajo condiciones de estrés de temperaturas (55°C) y agitaciones elevadas, así como muestra una precipitación reducida (Pág. 8, *Descripción detallada de la invención*).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los excipientes divulgados en la formulación divulgada en el documento D1 en la formulación acuosa del documento D3 con la expectativa de lograr una estabilidad y resistencia mejoradas, llegando así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 15 no adicionan características técnicas que hagan inventiva la formulación de la reivindicación 6. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2009009407	1 - 15	Nivel inventivo
D2	US 20050095238	1 – 5	Nivel inventivo
D3	US 7147851	6 - 15	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo.

1. El señor solicitante sostiene D1 o D2 no señalan las formulaciones reivindicadas debido a que un anticuerpo particular tiene sus propias características estructurales, por lo cual no es posible inferir o predecir cual formulación será útil para estabilizar un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ basado en la formulación descrita en D1.

Se aclara que no es así porque los excipientes descritos en D1 anticipan el efecto técnico divulgado para la formulación que comprende el anticuerpo de la solicitud, a pesar de que no exista una relación en la estructura primaria (secuencia de aminoácidos) entre ambos anticuerpos, dichas moléculas presentan una similaridad estructural a nivel de sus organización superior (estructura terciaria y cuaternaria) lo cual permite que establezcan interacciones similares con los excipientes reclamados, prueba de ello es que muchos de los excipientes reclamados en la solicitud así como sus proporciones en la formulación han sido anticipados en el documento D1.

Argumentos con respecto a la unidad de invención

1. El señor solicitante argumenta que existe un único concepto inventivo el cual es evidenciable ya que existe dependencia entre las reivindicaciones y aclara que algunas reivindicaciones adicionan elementos a la composición para limitar el concepto inventivo.

Se aclara que el hecho de que exista dependencia entre las reivindicaciones no es de ninguna manera una señal de un concepto inventivo común y que la adición de múltiples

elementos a una formulación establecida puede llevar a la obtención de diversidad de formulaciones adicionales que no se encuentran relacionadas por un elemento técnico particular, ya que el único concepto común: anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) no es inventivo, debido a que ya ha sido anticipado en el estado de la técnica de acuerdo a los documentos D1 a D3 como se describió en el análisis de nivel inventivo.

Argumentos con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio.

1. El señor solicitante argumenta que la invención soporta otras realizaciones de anticuerpos adicionales a vedolizumab y dice que el soporte de dichas realizaciones se encuentra entre: la línea 2 de la página 23 a la línea 4 de la página 25.

Se aclara que cualquiera de las realizaciones reclamadas en las reivindicaciones debe encontrarse soportada por resultados y que la ausencia de los mismos evidencia carencia de sustento para dichas realizaciones no probadas, debido a que es imposible para el examinador evaluar el efecto técnico atribuido a las mismas si no se divulgan datos técnicos que permitan determinar dicho efecto y distinguir el mismo de lo divulgado en el estado de la técnica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

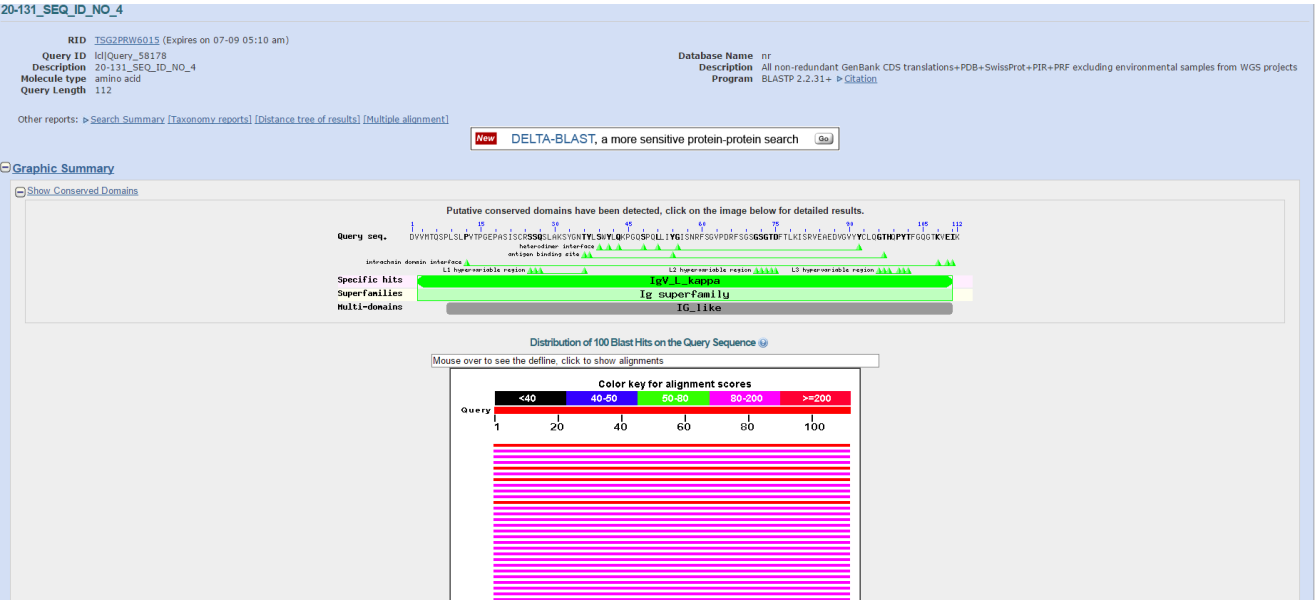
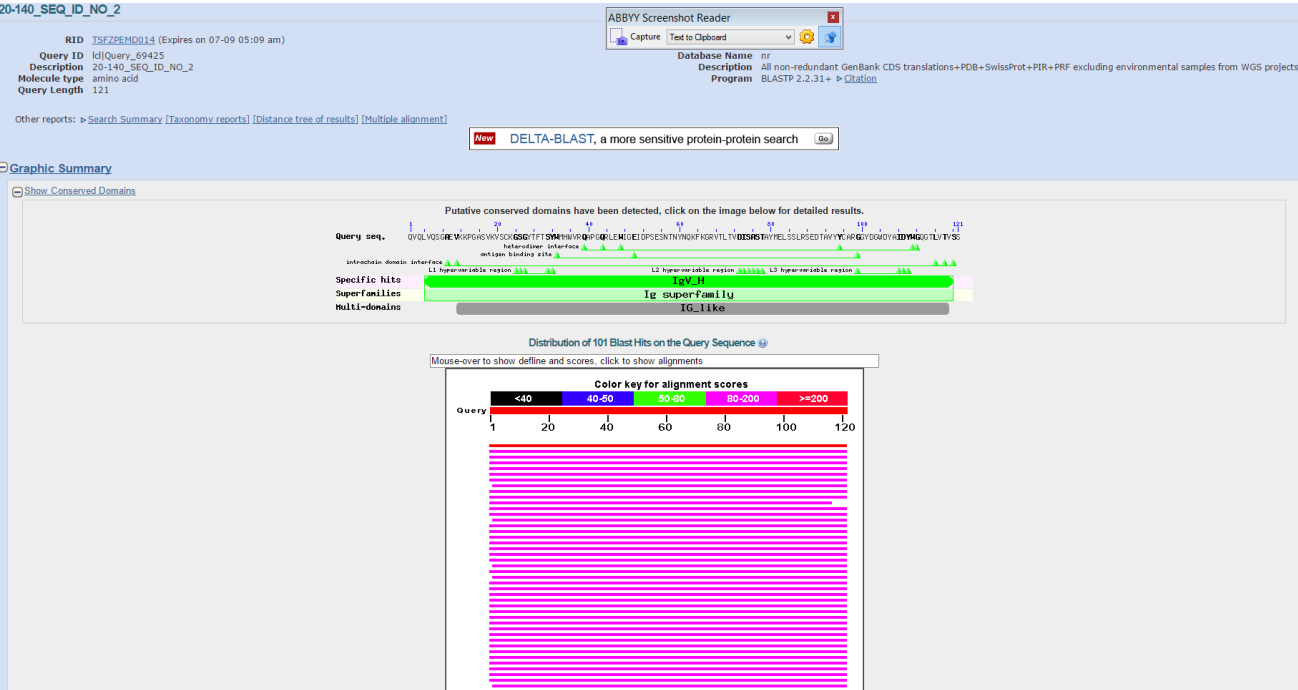
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-08-11

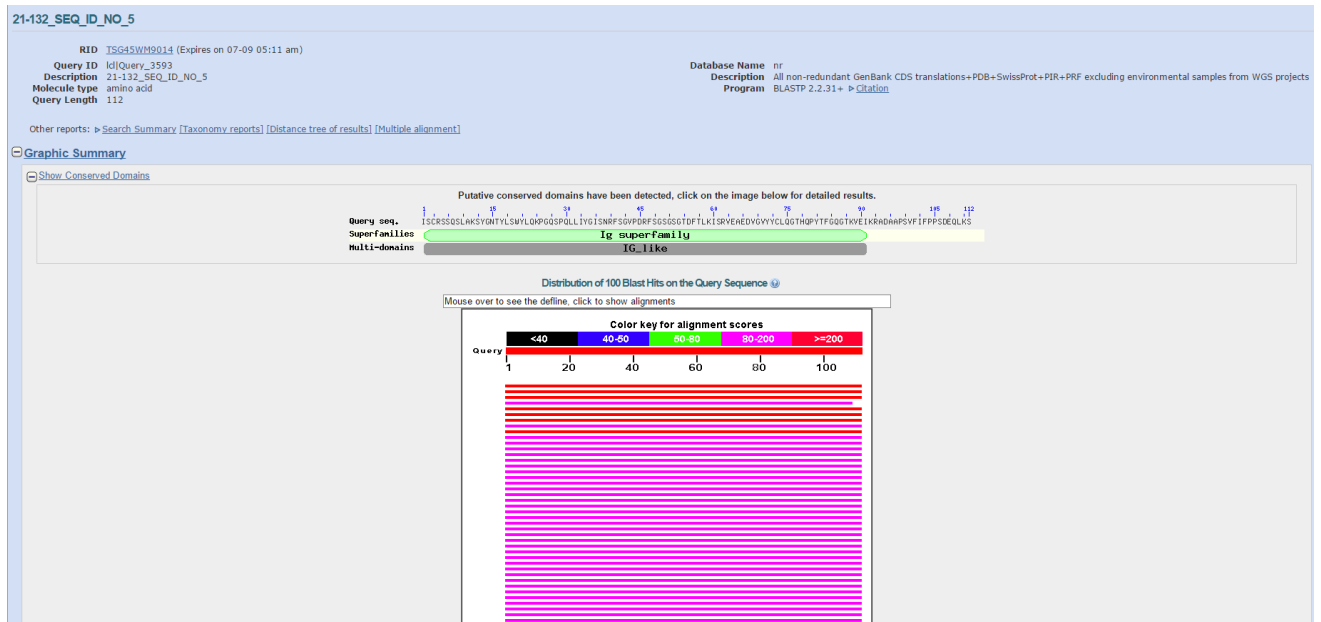
Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 13-259852						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		"anti- α 4 β 7 antibodies" " antibody formulations"				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K 39/395, A61K 47/12, A61K 47/14, A61K 47/18, A61K 47/26, A61K 9/00				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
NCBI		Google Patents		Espacenet		USPTO
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	02/05/2012	WO 2008071394	1-28	NI		X
		WO 2009009407	1-28	NI	X	
		US 2005095238	1-28	NI	X	
		Parik a, et al. Gastrointestinal selectivity of vedolizumab (MLN0002), a humanized monoclonal antibody to alpha 4beta 7 integrin. Journal of Crohn's and Colitis, 20090201 Elsevier BV, NL Vol: 3, Nr: 1, Page(s): S62.	1-28	NI	X	
		Fregan B, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With MLN0002, a Humanized Antibody to the alpha4beta7 Integrin CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, 20081201 AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, US. Vol: 6, Nr: 12, Page(s): 1370 - 1377	1-28	NI		X
USPTO	No se ha realizado	NA	NA	NA	NA	NA
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
US 7147851 B1 "Humanized immunoglobulin reactive with α 4 β 7 integrin"						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
2		US 7147851/SEQ ID NO: 55				
		100%				

4		US 7147851/ SEQ ID NO: 52			
		100%			

CRITERIOS DE BÚSQUEDA / UNIDAD DE INVENCIÓN (Pantallazos)





>SEQ_ID_NO7_9

EIDPSESNTNYNQKFKG

>SEQ_ID_NO7_10

GGYDGWDYAIIDY

>SEQ_ID_NO7_11

RSSQSLAKSYGNTYLS

>SEQ_ID_NO7_12

GISNRFS

>SEQ_ID_NO7_13

LQGTHQPYT

>SEQ_ID_NO7_14

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPQTFGQGKVEIK

>20-140_SEQ_ID_NO_2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTFTSYWMHWRQAPGQRLEWIG EIDPSESNTNYNQKFK
GRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR GGYDGWDYAIIDYWGQGTLLTVSS

>20-131_SEQ_ID_NO_4

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIY GISNRFS GVPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC LQGTHQPYTFGQGTKEIK

>21-132_SEQ_ID_NO_5

ISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV
GVYYCLQGTHQPYTFGQGTKVEIKRADAAPSVFIFPPSDEQLKS

Pantallazos Búsqueda

antibody formulations

Web Imágenes Noticias Videos Más Herramientas de búsqueda

Cerca de 611,000 resultados (0.54 segundos)

NOF CORPORATION - peg-drug.com

www.peg-drug.com/ Activated PEGs and PEGylation Customized Service

Formulation and delivery issues for monoclonal antibody ...
www.sciencedirect.com/.../pii/S0169409X06000895 Traducir esta página
por AL Daugherty - 2006 - Mencionado por 165 - Artículos relacionados
Antibodies can have exquisite specificity of target recognition and thus generate highly selective outcomes following their systemic administration. While antib.

Antibody structure, instability, and formulation - Wiley Online ...
onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.20727/pdf Traducir esta página
por W Wang - 2007 - Mencionado por 369 - Artículos relacionados
Antibody Structure, Instability, and Formulation. WEI WANG, SATISH SINGH, DAVID L. ZENG, KEVIN KING, SANDEEP NEMA, Pfizer, Inc., Global Biologics, 700 ...

Patent US6171586 - Antibody formulation - Google Patents
www.google.com/patents/US6171586 Traducir esta página
A stable aqueous pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an antibody not subjected to prior lyophilization, a buffer ...

Self-buffering antibody formulations.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023013 Traducir esta página
por YR Gokam - 2008 - Mencionado por 25 - Artículos relacionados
Self-buffering antibody formulations. Gokam YR(1), Kras E, Nodgaard C, Dhamavaram V, Fesinmeyer RM, Hultgen H, Brych S, Remmele RL Jr, Brems DN, ...

^[PDF] A Platform Approach to Preformulation Development for ...
www.kbiopharma.com/.../Platform_Approach_to_... Traducir esta página
A Typical Antibody Preformulation Project ... Not a series of pre-defined formulation buffers that all ... Takes into account certain formulation considerations.

^[PDF] Stabilized Liquid Antibody Formulations for Parenteral ...
https://content.cu.edu/.../show_NCSum.cfm?NCS... Traducir esta página
as monoclonal antibodies (mAbs), which are popular drug candidates due to high ... Liquid formulations for antibodies are the goal for most therapeutic products.

Specific Decrease in Solution Viscosity of Antibodies by ...
pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp5000218 Traducir esta página
por N Inoue - 2014 - Mencionado por 3 - Artículos relacionados
1 abr. 2014 - Unacceptably high viscosity is observed in high protein concentration

anti- α 4 β 7 antibodies

Web Imágenes Videos Noticias Más Herramientas de búsqueda

Cerca de 33,400 resultados (0.62 segundos)

Artículos académicos para anti- α 4 β 7 antibodies
... an anti- α 4 β 7 integrin therapeutic antibody in ... - Soler - Mencionado por 90
... ulcerative colitis with a humanized antibody to the α 4 β 7 ... - Feagan - Mencionado por 508
... anti-rotavirus B cell immunity is dependent on α 4 β 7 ... - Kuklin - Mencionado por 54

BioLegend CD49d/ β 7 Integrin α 4 β 7 Antibodies Products
www.biolegend.com/cd49d- β 7-integrin- α 4 β 7-antibo... Traducir esta página
BioLegend offers a wide array of CD49d/ β 7 Integrin α 4 β 7 Antibodies Products. ... APC anti-mouse LPAM-1 (Integrin α 4 β 7) Antibody, DATK32 - FC, RUO ...

Purified anti-mouse LPAM-1 (Integrin α 4 β 7) Antibody
www.biolegend.com/purified-anti-mouse-lpam-1-int... Traducir esta página
Purified Anti-mouse LPAM-1 Integrin Alpha4beta7 Antibody Anti-LPAM-1 - DATK32 antibody is specific for a combinatorial determinate of integrin α 4 β 7 complex.

The Binding Specificity and Selective Antagonism of ...
jpet.aspetjournals.org/content/330/3/864.abstract Traducir esta página
por D Soler - 2009 - Mencionado por 89 - Artículos relacionados
The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an Anti- α 4 β 7 Integrin Therapeutic Antibody in Development for Inflammatory Bowel Diseases.

Pharmacology of AMG 181, a human anti- α 4 β 7 antibody ...
www.ncbi.nlm.nih.gov/... PubMed Central (PMC) Traducir esta página
por WJ Pan - 2013 - Mencionado por 11 - Artículos relacionados
12 abr. 2013 - AMG 181 is a human anti- α 4 β 7 antibody currently in phase 1 and 2 trials in subjects with inflammatory bowel diseases. AMG 181 specifically ...

Clinical pharmacology of AMG 181, a gut-specific human ...
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803302 Traducir esta página
por WJ Pan - 2014 - Mencionado por 3 - Artículos relacionados
Clinical pharmacology of AMG 181, a gut-specific human anti- α 4 β 7 monoclonal antibody, for treating inflammatory bowel diseases. Pan WJ(1), Köck K, Rees ...

Prediction of clinical pharmacokinetics of AMG 181, a ...
www.researchgate.net/.../269468685_Prediction_of_... Traducir esta página
ABSTRACT The purpose of this study was to predict a safe starting dose of AMG 181, a human anti- α 4 β 7 antibody for treating inflammatory bowel diseases, ...

Pharmacology of AMG 181, a human anti- α 4 β 7 antibody ...