

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante / Titular				
Nombre:		MAURICIO PATIÑO BONNET	Dirección Electrónica:	patmarksCO@ppulegal.com	
Dirección:		CARRERA 9 No. 74-08 OFICINA 305	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 11342699-					
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación		No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI-?4?7		000000		13259852	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación		por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. 9347 del 11 de agosto de 2015		
4	Anexos				
☒ Anexos					

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PATENTE DE INVENCION PCT

Invención: FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI- $\alpha 4\beta 7$

TITULAR: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Asunto: SUSTITUCIÓN DE PODER

LUÍS PATIÑO LEYVA, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, atentamente manifiesto a usted, que sustituyo el poder que me ha sido conferido, en la persona del doctor **MAURICIO PATIÑO BONNET**, domiciliado en Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 73583, con las mismas facultades con que me fue otorgado para este caso.

Señor Superintendente,



LUÍS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

Acepto la sustitución,



MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. No. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. No. 73583

Señores

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciled in Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial emblems and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this 6th day of December, 2005
Cambridge, MA, U.S.A.

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

BY: Ian R. Silverman
Ian R. Silverman, Associate General Counsel

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombre(amos): **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invención: “FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI-A4B7”.

Expediente: 13-259852

TITULAR: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Asunto: RESPUESTA ACCIÓN OFICIAL DE FONDO

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. **9347 del 11 de agosto de 2015**, en los siguientes términos:

I. MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

Se presenta junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de trece (13) reivindicaciones, las cuales han sido enmendadas de la siguiente manera:

- Se modificó la reivindicación 1 para especificar que el antioxidante o quelante es citrato en; el surfactante es polisorbato 80; el aminoácido libre es arginina y el agente tamponante es histidina. Además, se establecieron los rangos para las cantidades en que dichos excipientes están presentes. El soporte para estos rangos está en las páginas 36 (citrato), 37 (amino ácido libre) y 48 (surfactante y agente tamponante)
- Se incorpora nueva reivindicación 4 que corresponde a la antigua reivindicación 11.

- La reivindicación 5 ha sido modificada para eliminar la información redundante que ahora se incorporó en la nueva reivindicación 1.
- Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 6 y 7.
- La nueva reivindicación 6 ha sido modificada para eliminar la referencia 95% de la identidad de la secuencia.
- La antigua reivindicación 11 ha sido eliminada.
- Se ajustaron y renumeraron las reivindicaciones dependientes conforme a las enmiendas antes indicadas.

Las modificaciones antes precisadas se ajustan a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 toda vez que ellas no implican una ampliación a la materia divulgadas en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.

Basándonos en el alcance de las nuevas reivindicaciones, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones realizadas por el examinador en el oficio antes citado.

II. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

- El examinador considera que la reivindicación 1 carece de claridad porque no define adecuadamente el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$. El examinador argumenta además que la descripción no sustenta adecuadamente un sistema de entrega para el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, porque solo presenta resultados de pruebas para vedolizumab.

La reivindicación 1 ha sido corregida para especificar los CDRs de la región de unión al antígeno del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, con lo cual se considera superada esta objeción

- El examinador objeta además el uso de MONOAQUAT en las reivindicaciones por tratarse de una marca registrada.

La reivindicación 1 ha sido corregida para eliminar la referencia a MONOAQUAT.

- El examinador objeta la reivindicación 6 porque no describe completamente los CDRs en el antígeno, ya que solo menciona la secuencia para el CDR 1. Se requieren correcciones adicionales para corregir la identificación errada de las secuencias por los números de SEQ ID.

Como se mencionó anteriormente, la reivindicación 6 ha sido cancelada.

- El examinador objeta la reivindicación 7 porque define cadenas livianas y pesadas basándose en sus porcentajes de identidad, lo cual no es una manera aceptable para caracterizar secuencias.

La reivindicación 7 ha sido corregida para eliminar la referencia al 95% de identidad de secuencia, superando así esta objeción.

- La reivindicación 15 ha sido objetada porque incluye la frase “en donde hay un 5% menos de agregado” la cual se considera un resultado a alcanzar y no es una manera aceptable para caracterizar la materia. El examinador afirma que la reivindicación abarcaría no solo la solución ofrecida por el solicitante, sino cualquier alternativa presente o futura que llegue a la misma solución, aunque sea por medios diferentes.

Los solicitantes respetuosamente no están de acuerdo. La reivindicación 15 es dependiente de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, por lo que es necesario que la reivindicación cubra la solución ofrecida por los solicitantes, y no cualquier otra alternativa. Además, el porcentaje de agregado presente en la formulación isotónica estable no es un resultado a alcanzar, sino más bien una caracterización adicional de la formulación.

- El examinador también insiste que la descripción carece de suficiencia ya que no soporta adecuadamente las reivindicaciones, porque no proporciona resultados para un sistema de entrega para el anticuerpo anti- $\alpha\beta 7$, solo para vedolizumab.

Los solicitantes no están de acuerdo. El examinador ha indicado que el vedolizumab y el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ son mutuamente intercambiables. La solicitud proporciona resultados para un sistema de entrega del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$.

UNIDAD DE INVENCION

El Examinador considera que 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): Formulaci3n farmac3utica estable que comprende una mezcla de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, un antioxidante o quelante y al menos un amino3cido libre, en la que la formulaci3n est3 en forma l3quida.
- Grupo inventivo 2 (Reivindicaciones 4, 6 a 15): Formulaci3n farmac3utica liquida 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 com3n inventivo especificando el avance tecnol3gico sobre el estado de la t3cnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las caracter3sticas esenciales de la invenci3n y mostrando las otras caracter3sticas particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisi3n de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

De acuerdo con la nueva reivindicaci3n 1, los solicitantes respetuosamente no est3n de acuerdo que las reivindicaciones carezcan de unidad de invenci3n porque son inventivas sobre el arte previo. El arte previo describe formulaciones que contienen NaCl. Sin embargo, la presente solicitud y el arte previo muestran que el NaCl no funcionan con las formulaciones reclamadas.

Siendo así, puesto que las reivindicaciones tienen nivel inventivo por sobre el arte previo, no es adecuado rechazar la unidad de invención.

III. NIVEL INVENTIVO

Respecto a los requisitos de patentabilidad, el examinador afirma que D1 (WO 2009/009407, Brisbane y colaboradores) es el estado de arte más cercano, y la diferencia entre la invención y la formulación farmacéutica líquida específica en D1 es el anticuerpo. La referencia D2 (US 2005/00095238, Brettman) divulga anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$. El examinador concluye que sería obvio incorporar el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ divulgado en D2 en la formulación líquida de D1 llegando así al objeto de la reivindicación 1.

El examinador también afirma que las reivindicaciones 7-15 carecen de nivel inventivo en vista de D1 y D3 (US 7.147.851), argumentando que el experto con habilidad en la materia encontraría obvio combinar los excipientes divulgados por D1 en la formulación acuosa de D3 con el fin de llegar a la materia reclamada.

Si el problema a resolver es el de crear una mejor formulación para el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, y la persona con habilidad ordinaria en el arte buscara en D1 sugerencias para mejorar la formulación de D2, ciertamente fallarían. La presente solicitud describe estudios en los cuales los solicitantes han intentado **agregar cloruro de sodio** a formulaciones de anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ para reducir la viscosidad de nuestra formulación, pero no lograron ninguna reducción (ver página 80 de la solicitud PCT). Las formulaciones divulgadas en D1 son a base de sodio, por lo que la persona con habilidad ordinaria que buscara en D1 se vería motivada a producir una formulación a base de sodio. Los solicitantes han demostrado que las formulaciones que contienen cloruro de sodio fallan en lograr el resultado deseado (ver ejemplo 3, página 105 de la descripción).

Todas las formulaciones descritas en D1 comprenden cloruro de sodio (NaCl) presente en el menos 25 mM. Ninguna de las formulaciones reclamadas en la presente solicitud comprende NaCl.

Izutsu y colaboradores en 1995 describen el NaCl como un compuesto que se cristaliza en formulaciones congeladas y por lo tanto, causa daño a las proteínas. En las páginas 39 a 46 de la descripción, los solicitantes indican que la formulación puede ser congelada, por ejemplo, para almacenamiento, y en la página 94 describen hacer la formulación con una etapa de congelamiento.

Aunque Izutsu y colaboradores muestran que la sacarosa en la formulación puede aliviar el daño causado por la cristalización del NaCl, **las formulaciones reclamadas no contienen sacarosa.** Sin la sacarosa, las enseñanzas de Izutsu y colaboradores se alejan del uso de NaCl en formulaciones con proteínas. Por lo tanto, aquel con habilidad ordinaria en el arte no se habría visto motivado a combinar los excipientes enseñados en D1 con la formulación acuosa de D3, porque adicionar NaCl a cualquiera de las formulaciones de D3 resultaría en una formulación que **produciría cristales de NaCl perjudiciales e indeseables durante el almacenamiento en congelación.** Siendo así, la formulación es inventiva sobre la combinación de D1, D2 y D3.

Una vez más y de manera respetuosa, solicitamos al examinador no perder el contexto de la invención durante el proceso de análisis, pues aun existan algunos puntos en común entre los documentos citados y la presente invención, nada en el estado de la técnica enseñaba, insinuaba o motivaba a la persona versada en la materia a eliminar la presencia de NaCl de la composición reportada en D1 **para estabilizar unos anticuerpos con unas secuencias de aminoácidos absolutamente diferentes,** como son los anticuerpos anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ reportados en D2.

Siendo de esta manera, no hay razón para preferir los compuestos mencionados en D1 sobre otros componentes reportados como estabilizadores de proteína o anticuerpos. Por lo tanto, el Examinador se equivoca al aseverar la falta de actividad inventiva de las reivindicaciones.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 14, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

IV. ANEXOS

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

V. PETICIÓN

Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso, y que la invención reivindicada cumple con los requisitos de patentabilidad. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda a conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

VI. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la ciudad de Bogotá D.C.

Del Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,



MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73.583 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende una mezcla de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, un antioxidante o quelante, donde el antioxidante o quelante es citrato en una concentración de 20mM a 30mM; un surfactante, donde el surfactante es polisorbato 80 a una concentración de 0,1% a 0,3%; un aminoácido libre, donde el aminoácido libre es arginina en una concentración de 50mM a 150mM y un agente tamponante, donde el agente tamponante es histidina en una concentración de 25mM a 65mM, donde el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ tiene una región de unión antígeno que comprende los CDRs:

Cadena liviana: CDR1 SEQ ID NO:11

CDR2 SEQ ID NO:12

CDR3 SEQ ID NO:13

Cadena pesada: CDR1 SEQ ID NO:8

CDR2 SEQ ID NO:9

CDR3 SEQ ID NO:10.

2. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, donde la proporción molar del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ respecto al antioxidante o quelante es de 1:4 a 1:100.
3. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, donde la proporción molar del antioxidante o quelante respecto al tensioactivo es de 3:1 a 156:1.
4. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, donde la

proporción molar del tensioactivo al anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ es de 0,7:1 a 2,0:1.

5. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, que comprende de 60 mg/ml a 180 mg/ml de anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$.
6. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ comprende una región de cadena pesada que tiene 95% de identidad con los aminoácidos 20 a 140 de la secuencia SEQ ID N° 2 y una región de cadena liviana que tienen 95% de identidad con los aminoácidos 20 a 131 de la secuencia SEQ ID N° 4 o los aminoácidos 21 a 132 de la secuencia SEQ ID N° 5.
7. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho anticuerpo es vedolizumab.
8. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha formulación está presente en un contenedor seleccionado a partir del grupo que consiste de un vial, cartucho, jeringa o autoinyector.
9. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 8, donde dicho contenedor provee una dosis de 108 mg de anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$.
10. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha formulación tiene un pH entre 6,1 y 7,0.
11. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha formulación tiene un pH entre 6,5 y 6,8.

12. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la formulación tiene 95% o más de anticuerpo monomérico.
13. La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde hay 5% o menos de agregado.