

Philippi
Prietocarrizosa
Ferrero DU
& Uría

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259852- -00013-0000

Fecha: 2016-05-11 10:45:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 23

TV

COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN- RECURSO DE REPOSICIÓN

PCT - PATENTE DE INVENCION

Invencción: FORMULACION PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha\beta 7$
Expediente: 13-259852
Solicitante: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No.73583 actuando como apoderado de la sociedad en referencia, me permito allegar los documentos del Recurso de Reposición presentado en línea el 5 de mayo de 2016, ya que no se pueden visualizar en el sistema.

Por lo anterior, solicito comedidamente a la División continuar con el trámite de la referencia, toda vez que me encuentro debidamente facultado para actuar en nombre de la sociedad **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

Atentamente,


MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73.583
Ref. 79174

Inicio Cerrar Ayuda

Solicitud de Servicios en línea DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SIGNOS DISTINTIVOS NUEVAS CREACIONES CONSULTAS PAGOS MANUALES

Bienvenido
CAMILO BARRETO (operativo2)
Salir

La información ha sido guardada y enviada al correo electrónico del solicitante.

		Radicación13 259852 0011 00002016-05-05 12:57:38 Trámite11PCT-PATENTE DE INVENCIÓN CAPITULOS I Y II Evento1REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO Actuación412PRESENTACION RECURSO REPOSICIONFolios: 1 Dependencia2020DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES			
Recursos de reposición					
1	Datos del Solicitante				
Nombre:		MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.	Dirección Electrónica:	patmarksCO@ppulegal.com	
Dirección:		40 LANDSDOWE STREET	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE	
Identificación:		☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT			
Número:		993760-			
2	Datos de las Creaciones				
Identificación de la Creación		No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI-α4β7		000000		13259852	PCT-PATENTE DE INVENCIÓN CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación		Por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 14655 del 31 de marzo de 2015, por la cual se niega el derecho de patente para la solicitud de la referencia.		
4	Anexos				
		☒ Anexos			

Sede Centro
Carrera 13 No. 27 - 00, Pisos. 3, 4, 5 y 10
Horario de Atención al Público: Lunes a Viernes de 8:00 a.m. a 4:30 p.m.
Conmutador: (57 1) 587 00 00 Fax: (57 1) 587 02 84
Contact center: (571) 592 04 00 - Bogotá

Philippi
Prietocarrizosa
&Uría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invención: "FORMULACION PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha 4\beta 7$ "

Expediente: 13-259852

TITULAR: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Asunto: RECURSO DE REPOSICIÓN

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 **RECURSO DE REPOSICIÓN** en contra de la Resolución No. **14655** del 31 de marzo de 2015, por la cual se niega el derecho de patente para la solicitud de la referencia.

Sirven de fundamento los siguientes hechos y argumentos:

I. HECHOS

1. El 01 de noviembre de 2013, la sociedad **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, presentó ante la Superintendencia de Industria y Comercio la solicitud de patente fase nacional radicada bajo el número N°13-259852-00000-0000, para la invención titulada "FORMULACION PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha 4\beta 7$ " que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/036069 del 02 de mayo de 2012.

2. Habiendo cumplido los requisitos de forma, la Superintendencia de Industria y Comercio ordenó publicar el extracto de esta solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial No 680 del 29 de noviembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.
3. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 45, la Superintendencia de Industria y Comercio realizó el examen de fondo y requirió a la solicitante mediante Oficio No. 9347, notificado el 11 de agosto de 2015, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a falta de claridad de la descripción, falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, falta de unidad de invención y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 18, 25 y 30 de la Decisión 486.
4. Encontrándose dentro del término y mediante escrito radicado bajo el número N°13-259852-0007-0000 del 11 de diciembre de 2015, el solicitante respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 13 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.
5. Por medio de la Resolución No. **14655** del 31 de marzo de 2015, recurrida mediante este memorial, se negó el derecho de patente para la invención titulada "FORMULACION PARA ANTICUERPO ANTI - $\alpha\beta 7$ " basándose en el argumento que el nuevo capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo.

II. FUNDAMENTOS DE LA DIRECCIÓN

La Dirección fundamenta la decisión sosteniendo lo siguiente:

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."

Según se indica en dicha resolución la solución planteada es 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."

2. Nivel Inventivo.

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

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 No 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:

"El examinador realiza un cuadro comparativo entre la invención reclamada en el capítulo reivindicatorio de página 6 del radicado N°13-259852-0007-0000 y la composición divulgada en D1 y concluye:

Philippi
Prietocarrizosa
&Uría

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

Según se expresa en la resolución: "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).

Philippi
Prietocarrizosa
& Uría

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 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- $\alpha 4\beta 7$ 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 $\alpha 4\beta 7$ (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.

Acto seguido el examinador presenta la alineación de las secuencias y confirma que el anticuerpo mencionado en la reivindicación 1, es decir el ingrediente activo, no es nuevo. Partiendo de este hecho, el examinador afirma que *“la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ 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.”

Sumado a lo anterior, el examinador afirma 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 conocido¹ 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- $\alpha 4\beta 7$ 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 indeseables².***

¹ Tomado de: Brown T., et al., “Química, la ciencia central” Pág. [547- 55], Decimo-primer edición, PEARSON EDUCACION, México, 2009 ISBN: 978.

² Tomado de: Lehninger & Cox, “Principles of Biochemistry” Pag. [113-148], Quinta edición, W. H. Freeman and Company, New York, 2007, ISBN-13: 978-0-7167-7108-1

Philippi
Prietocamizosa
&Uría

*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.** " (El énfasis es nuestro)*

El examinador concluye que teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, se niega el derecho patente para la presente solicitud.

III. ARGUMENTOS DEL RECURSO

Una vez analizado el presente caso, me aparto de los argumentos expuestos por la Superintendencia de Industria y Comercio en la resolución recurrida por cuanto la Resolución N°14655 del 31 de marzo de 2015 por las razones que expongo a continuación:

- a. **Incorrecta interpretación del artículo 18 de la Decisión 486, relativo al nivel inventivo**

i. **Error al plantear el problema técnica y realización de un estudio retrospectivo al momento de analizar el nivel inventivo.**

Habiendo mencionado los argumentos que expone ese Despacho en la Resolución N°14655, consideramos relevante indicar que el objeto de esta solicitud es *"Una formulación farmacéutica líquida estable que consiste 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 de cadena liviana: CDR1 SEQ ID NO:11, CDR2 SEQ ID NO:12 y CDR3 SEQ ID NO:13 y los CDRs de cadena pesada: CDR1 SEQ ID NO:8, CDR2 SEQ ID NO:9 y CDR3 SEQ ID NO:10."*

A la luz de información anterior es claro que el objeto de la reivindicación **es una formulación** que incluye la totalidad de los componentes señalados en el párrafo anterior y **la invención no el anticuerpo per se**, que es el enfoque que hace el examinador. Una vez más el solicitante hace énfasis en que el anticuerpo de la presente solicitud era conocido en el estado de la técnica y el solicitante de ninguna manera pretende obtener una patente o un derecho sobre dicho anticuerpo. Siendo así, todos **los argumentos sobre la alineación de las secuencias reportadas en D3 son irrelevantes e innecesarios**, pues el punto en discusión no es si el anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ que tiene una región de unión antígeno que comprende los CDRs de cadena liviana: CDR1 SEQ ID NO:11, CDR2 SEQ ID NO:12 y CDR3 SEQ ID NO:13 y los CDRs de cadena pesada: CDR1 SEQ ID NO:8, CDR2 SEQ ID NO:9 y CDR3 SEQ ID NO:10 es o no conocido. La presente solicitud es clara en indicar que dicho anticuerpo ya existía en el estado de la técnica, siendo así, el tema que está en discusión no es el anticuerpo es si la formulación de las reivindicaciones 1 a 13.

Una vez aclarado este punto nos permitimos hacer énfasis en que el problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar formulaciones de anticuerpos que mantengan

niveles constantes en la sangre y que sean terapéuticamente eficaces a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de una forma estable. Dado que la solicitud ha sido modificada durante el trámite el problema podría replantearse de la siguiente manera:

¿Cómo obtener formulaciones de anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ que mantengan que mantengan niveles constantes en la sangre y que sean terapéuticamente eficaces a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de una forma estable?

Con todo respeto, es absolutamente ilógico afirmar que una persona versada en la mantearía podría pensar que en plantear que el problema técnico sería *¿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?* Pues una persona versada en la materia no tendría ninguna razón o motivación para tomar una formulación diseñada para un anticuerpo X, eliminar el compuesto activo, en el presente caso decir un anticuerpo anti-CD20, y empezar a pensar que entre todos los compuestos e incluso anticuerpos existentes en el estado de la técnica, dicha combinación de excipientes sería ideal para que en ella se incluya un compuesto o anticuerpo que inhiba la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM y contribuya al tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Respetuosamente se afirma que ninguna persona versada en la materia parte de una composición, elimina el ingrediente activo y empieza a pensar que dicha mezcla sin ingrediente activo podría ser útil para inhibir la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM y contribuya al tratamiento de enfermedades inflamatorias. En el caso que nos ocupa, no existe ninguna razón ni motivación para que una persona versada en la materia elimine de la formulación reportada en D1 el anticuerpo anti-CD20, asociado al antígeno CD20, que se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros, en células normales y tumorales, y especialmente en linfomas no Hodgkinianos (LNH) de linfocitos B, y piense que dicha combinación de excipientes podría tener algún efecto para obtener una formulación para inhibir la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM y contribuir al tratamiento de enfermedades inflamatorias y por tanto, debía ser empleada para estabilizar anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$.

Este tipo de raciocinio no ocurre en la vida real. Nadie parte de los excipientes de una composición para ver que otro compuesto activo le puede incluir. Lo que en la realidad ocurre es que una persona versada en la materia trabaja sobre un compuesto activo y cuando empieza el proceso de formulación se encuentra con los problemas para formularlo, lo que lleva a plantear el problema de desarrollar una formulación que mantengan niveles constantes de dicho ingrediente activo en sangre y que garantice que el ingrediente activo sea estable y por consiguiente, sea terapéuticamente eficaz a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En este orden de ideas, lo lógico es partir del ingrediente activo y buscar los excipientes que garanticen su eficacia, mejore sus características y garantice su correcto desempeño.

Siendo así, si lo correcto sería replantear el problema técnico de la siguiente forma: *¿Cómo modificar la formulación farmacéutica divulgada en D3 para proporcionar una formulación de anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ que mantengan niveles constantes en la sangre y que sean terapéuticamente eficaces a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de una forma estable?*

Plantear el problema, como lo hace el examinador es una clara evidencia de que se está efectuando un análisis retrospectivo. Dentro de este contexto resulta pertinente citar el contenido del inciso 2.13.6.3 del INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD publicado por la Superintendencia de Industria y Comercio, que hace referencia al "Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight" y establece: *"Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo."*

*Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. **La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los***

Philippi
Prietocarrizosa
&Uría

conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante. (El énfasis es nuestro)

A la luz de los lineamientos establecidos en los párrafos anteriores, es claro que para que uno o varios documentos afecten el nivel inventivo de una invención se requiere que la indicación o sugerencia que permite llegar a la invención **proceda del estado de la técnica** y este caso, la información de D1, no llevaría a pensar, como lo afirma el examinador, que debería tomarse la información de D1, eliminar el compuesto activo y reemplazarlo por una anticuerpo absolutamente distinto, como es el que reporta D3. Con todo respeto, lo que ese Despacho **no ha demostrado ni podrá demostrar porque no existe**, es cuál es la indicación o la sugerencia que permite que un técnico versado en la materia esté motivado a eliminar de la formulación de D1 el ingrediente activo y a seleccionar, entre el inmenso conjunto de anticuerpos reportados en el estado de la técnica, justo un anticuerpo que no tiene ninguna relación con los anticuerpos anti-CD20, como son los anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$.

En conclusión, **la única razón para pensar en tal reemplazo de anticuerpos es porque el lector, en este caso el examinador, leyó la presente solicitud, conoció la solución propuesta por el solicitante y pretenden demostrar que teóricamente alguien podría haber pensado en tal solución.**

ii. Error al analizar la información del documento D1.

Sumado a lo anterior, el análisis retrospectivo pasa por alto que la formulación reivindicada carece de sodio, específicamente de NaCl, mientras las enseñanzas de D1 señalan que entre los excipientes que deben incluirse en dichas formulaciones se encuentra NaCl.

Como se había indicado en respuesta al oficio No. 9347, el solicitante le explicó a ese Despacho las razones por las cuales la formulación reclamada no contiene sodio, a saber:

*“La presente solicitud describe estudios en los cuales los solicitantes han intentado **agregar cloruro de sodio** a formulaciones de anticuerpo anti- α 4 β 7 para reducir la viscosidad de nuestra formulación, pero no lograron ninguna reducción (ver página 80 de la solicitud PCT).”*

De igual forma, se le explico a ese Despacho el efecto contraproducente que tiene el sodio en formulaciones de proteínas cuando se almacenan a temperaturas muy bajas, de la siguiente manera:

*“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 [...] 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.**”*

De igual forma, el solicitante le explico al examinador que “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.”

De lo anterior se puede deducir que el examinador no entendió la razón por la cual el solicitante remueve la sal de la formulación, la razón por la cual la presencia de la sal en formulaciones como la que aquí se reivindica es perjudicial para las proteínas y la razón por la cual era necesario eliminar la sal de tales formulaciones no resulta obvio ni evidente a partir de las enseñanzas del estado del arte en conjunción con los conocimientos del experto con habilidad ordinaria en la materia.

Si bien es cierto que, como lo afirma el examinador, la presencia de la sal estabiliza las formulaciones de proteínas, no es cierto que “... 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...”. Contrario a la afirmación del examinador, el experto

Philippi
Prietocarizosa
&Uría

con habilidad en la materia sabe que las sales se cristalizan cuando la temperatura de las soluciones en las que se encuentran caen por debajo de su temperatura de equilibrio. A temperaturas suficientemente bajas, los cristales de sodio se separan de la solución y comienzan a agruparse, formando cristales más grandes, la formación de estos cristales puede suceder dentro de las proteínas dañándolas al romper su estructura. Por lo tanto, la presencia de cloruro de sodio en formulaciones para el almacenamiento de proteínas **si conlleva a la formación de cristales indeseables durante el almacenamiento**, especialmente cuando dicho almacenamiento se lleva a cabo a temperaturas de congelación donde el cloruro de sodio abandona la solución y forma cristales.

De acuerdo a lo establecido en el documento de Isutzu y colaboradores, la única forma que el experto con habilidad en la materia conocía al momento del desarrollo de la presente invención para impedir el daño causado por los cristales de cloruro de sodio al almacenar formulaciones de proteínas era agregar sacarosa a las formulaciones. Sin embargo, en el caso particular del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ la presencia de dicha sal no permitía que se redujera la viscosidad. Este efecto adverso de ninguna manera se podía ni deducir de la información de D1 ni solucionar a partir de la información de D1.

Por otro lado, la declaración del examinador que *"... 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..."* no tiene sentido a la luz de las afirmaciones hechas por el examinador en el párrafo inmediatamente anterior, donde establece que la presencia de cloruro de sodio constituye una buena práctica para estabilizar formulaciones que comprenden proteínas.

Ahora bien, lo anterior demuestra que la presente solicitud es claramente inventiva **al lograr estabilizar formulaciones que comprenden proteínas sin usar cloruro de sodio ni sacarosa**, como era la práctica normal antes de la fecha de prioridad reclamada por la presente solicitud. Como bien lo estableció el solicitante en su respuesta al oficio anterior *"... 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*

Philippi
Prietocarrizosa
& Uría

las formulaciones de D3 resultaría en una formulación que produciría cristales de NaCl perjudiciales e indeseables durante el almacenamiento en congelación..."; siendo así, la presencia de NaCl en D1 y la ausencia de este compuesto en las formulaciones aquí reivindicadas son un claro indicio de nivel inventivo pues el solicitante ha superado un prejuicio existente en el estado de la técnica, como era la necesidad de incluir NaCl en la formulación y brinda una alternativa distinta para estabilizar una proteína, como es el anticuerpo anti- $\alpha\beta 7$, en una formulación sin sal NaCl.

iii. Aplicación incorrecta del método problema solución.

Adicionalmente, los documentos citados por el examinador no cumplen con uno de los requisitos para evaluar el nivel inventivo de una solicitud de patente empleando el método problema-solución, a saber:

"- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva."

Como se estableció en la respuesta al oficio anterior, no es posible combinar ninguno de los documentos citados por el examinador para obtener la invención reclamada en la presente solicitud. Ninguno de los documentos citados por el examinador contiene "... una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de

la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva...". Ninguno de los documentos citados presenta una formulación estable para almacenar proteínas sin la presencia de cloruro de sodio, ni enseña o sugiere un método para remover el cloruro de sodio de las formulaciones de proteínas y obtener una formulación que aún es estable, incluso a temperaturas de congelación.

b. Conclusión

Considerando los hechos y los argumentos expuestos es claro que la Resolución N°14655 del 31 de marzo de 2015 es claro que el solicitante efectuó un análisis retrospectivo de la invención, pues insiste en afirmar que una persona versada en la materia está motivada a intercambiar un anticuerpo por otro absolutamente diferente, sin tener en cuenta ni la función ni las propiedades del anticuerpo reemplazado ni del que lo reemplaza, para él, la simple existencia de un anticuerpo es suficiente para presumir que puede combinarse con cualquier excipiente sin que ello afecte las propiedades del anticuerpo que se desea formular y estabilizar.

Adicionalmente, el examinador mal interpreta los argumentos del solicitante, en su búsqueda por subvalorarlo afirma que el estado de la técnica enseñaba que el NaCl era benéfico para estabilizar proteínas, lo cual, aunque era un conocimiento cierto, no se aplica para el caso particular de las formulaciones de anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, las cuales no logran reducir la viscosidad cuando se agrega cloruro de sodio. Como se ha insistido en este recurso y en las respuestas previas, un anticuerpo tiene propiedades muy sensibles que se afectan con la presencia o ausencia de compuestos en la formulación y para este anticuerpo no es conveniente la presencia de NaCl, que es esencial para el anticuerpo anti- CD20, según enseña D1.

Esta serie de errores llevan a que a la fecha ese Despacho niegue la solicitud de patente sin que a la fecha se haya demostrado la secuencia lógica que llevaría a una persona del sector técnico, enfrentada al **problema de desarrollar una formulación estable para los anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$** , a seleccionar como punto de partida para la solución la información

Philippi
Prietocarrizosa
& Uña

contenida en D1, que se refiere a una formulación que estabiliza un anticuerpo anti-CD20 y mucho menos, ha evidenciado porque dicha persona que ha seleccionado como punto de partida el documento D1, se vería motivada a eliminar NaCl, pues D1 no se refiere a anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ y afirma que la presencia de NaCl es relevante para lograr la estabilidad de las proteínas.

Finalmente y en procura de facilitar la concesión, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, cambiando el término "que comprende" por "que consiste", lo cual hace que el alcance de la reivindicación se limite a los componentes mencionados en la reivindicación¹ y quede claro que otros ingredientes divulgados en el estado de la técnica no hacen parte de la formulación reivindicada.

IV. PETICIÓN

Atentamente solicito a su Despacho se sirva **REVOCAR** la Resolución No. **14655** del 31 de marzo de 2015 y, en consecuencia, se proceda a conceder el derecho de patente para la solicitud N°**13-259852** a nombre de la sociedad **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

V. 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 consiste 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 surfactate 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.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PATENTE DE INVENCION PCT

Invencción: 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

FROM : G. HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS

PHONE NO. : 57 1 6163976

NOV. 15 2005 11:30AM P1

1003-0436-2N-001

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

**G. 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 ensigns 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 ensigns 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)

nombre propio y representación de,

obrando en

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 enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, 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