

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 18044

Ref. Expediente N° 13259852

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 14655 del 31 de marzo de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI-A4-B7”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486, al considerar que la materia de las reivindicaciones 1 a 13 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 5 de mayo de 2016 con el N° NC2020/0001310, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente solicita al Despacho revocar la Resolución N° 14655 del 31 de marzo de 2016 y, en consecuencia, proceda a conceder el derecho de patente para la solicitud N° 13-259852 a nombre de la sociedad MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. Además, allega los documentos del recurso de reposición con el radicado bajo el N° 13-259852-00013-0000 del 11 de mayo de 2016, y señala que fue presentado en línea con anticipación, en la fecha del 05 de mayo de 2016 junto con la modificación al pliego reivindicatorio, y asegura que por dificultades tecnológicas ajenas a su gestión, no es posible visualizarlo por sistema bajo el radicado original N° 13-259852-0011-0000, por lo que solicita dar continuidad al trámite considerando para ello tanto la modificación como los argumentos que controvierten la decisión administrativa.

2.1 Modificaciones al capítulo reivindicatorio

La sociedad recurrente señala que: “(...) *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 reivindicación 1 y quede claro que otros ingredientes divulgados en el estado de la técnica no hacen parte de la formulación reivindicada*”.

A continuación, la sociedad recurrente realiza un recuento de la actuación administrativa desplegada en el presente caso y cita los argumentos que expuso el Despacho y que motivaron la denegación de la patente.

2.2 Estudio de nivel inventivo

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) *Una vez analizado el presente caso, me aparto de los argumentos expuestos por la Superintendencia de Industria y Comercio en la resolución recurrida (...) por las razones que expongo:*

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

Ref. Expediente N° 13259852

La sociedad recurrente se refiere al objeto de la invención y señala que: “(...) 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’”.

2.2.1 De los aspectos técnicos relativos al diseño de formulaciones

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) 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 a leucocitos a células que expresan MadCAM y contribuir al tratamiento de enfermedades inflamatorias y por tanto, debía ser empleada para estabilizar anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ ”.

A continuación, la sociedad recurrente asegura lo siguiente: “(...) 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 mantenga 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 (...). 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”.

La sociedad recurrente dirige la atención hacia el planteamiento del problema técnico y señala que debe ser considerado en los siguientes términos: “¿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?”.

En relación con la ausencia de cloruro de sodio en las formulaciones, la sociedad recurrente asegura 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”.

2.2.2 Interpretación de las enseñanzas del documento D1

La sociedad recurrente asegura lo siguiente: “(...) el análisis retrospectivo pasa por alto que la formulación reivindicada carece de sodio, específicamente de NaCl, mientras las

Ref. Expediente N° 13259852

enseñanzas de D1 señalan que entre los excipientes que deben incluirse en dichas formulaciones se encuentra NaCl”.

La sociedad recurrente afirma que le explicó al Despacho la razón por la cual no fue posible adicionar cloruro de sodio a las formulaciones que comprenden anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ para intentar reducir la viscosidad, sin que fuera posible y a continuación sostienen que: “(...) se le explicó a ese Despacho el efecto contraproducente que tiene el sodio en formulaciones de proteínas cuando se almacenan a temperaturas muy bajas”.

La sociedad recurrente señala que 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. También se indica que la sacarosa puede aliviar el daño causado por la cristalización del NaCl, no obstante, la sociedad recurrente afirma que las formulaciones reclamadas no contienen sacarosa.

La sociedad recurrente cita las páginas 39 a 46 de la descripción e indican que la formulación puede ser sometida a una etapa de congelamiento y de lo anterior asegura lo siguiente: “(...) 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”.

La sociedad recurrente reitera que: “(...) 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 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”.

2.2.3 Planteamiento del problema técnico

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

La sociedad recurrente señala que el problema planteado en la solicitud consiste en: “(...) 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”. A continuación la sociedad recurrente señala que el problema podría replantearse en los siguientes términos: “¿Cómo obtener formulaciones 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?”.

La sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) es absolutamente ilógico afirmar que una persona versada en la materia podría pensar en plantear el problema técnico (...) ¿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 un anticuerpo anti-CD20, y empezar a pensar que entre todos los compuestos e incluso anticuerpos

Ref. Expediente N° 13259852

existentes en el estado de la técnica, la combinación de excipientes sería la ideal para que en ella se incluya un compuesto o anticuerpo que inhiba la unión de leucocitos a células que expresan MadCAM (...).

2.2.4 Argumentos sobre la aplicación del método problema solución

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) 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:

(...) 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”.

A continuación, la sociedad recurrente asegura que: “(...) Esta serie de errores llevan a que a la fecha ese Despacho niegue la solicitud de patente sin que 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 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”.

2.2.5 Ausencia de sugerencia o motivación razonable

La sociedad recurrente señala lo siguiente: “(...) ese Despacho no ha demostrado ni podrá demostrar porque no existe, 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- $\alpha 4\beta 7$ ”.

La sociedad recurrente reitera 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 es el anticuerpo per se, que es el enfoque que hace el examinador. Una vez más es 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, 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 la formulación de las reivindicaciones 1 a 13”.

Ref. Expediente N° 13259852

La sociedad recurrente concluye lo siguiente: “(...) *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*”.

“(…) Como bien lo estableció el solicitante en su respuesta al oficio anterior ‘... aquel con habilidad ordinaria en el arte no se habría 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 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- $\alpha 4\beta 7$, en una formulación sin sal”.

2.3 Retrospectividad en el resultado del examen de nivel inventivo

La sociedad recurrente señala lo siguiente: “*Plantear el problema, como lo hace el examinador es una clara evidencia de que está efectuando un análisis retrospectivo. (...) el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia y, no basarse en la divulgación del solicitante*”.

A continuación, la sociedad recurrente agrega 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 en 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 un anticuerpo absolutamente distinto, como es el que reporta D3*”.

La sociedad recurrente asegura que: “(...) *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*”.

La sociedad recurrente se refiere a las razones por las cuales la formulación no contiene sodio y reitera que esta explicación fue presentada en respuesta al Oficio N° 9347, como se lee a continuación: “*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*”. Y agrega que: “(...) *le explicó a ese Despacho el efecto contraproducente que tiene el sodio en formulaciones de proteínas cuando se almacenan a temperaturas muy bajas*”. La sociedad recurrente se refiere a los hallazgos de Izutsu en 1995 y señala que: “*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*”.

Ref. Expediente N° 13259852

La sociedad recurrente finaliza al señalar que: “(...) 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 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”.

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

3.1 Objeto de la invención

El objeto reivindicado en la solicitud de patente de invención y discutido durante la actuación administrativa corresponde a una formulación farmacéutica líquida estable que comprende: una mezcla de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, un antioxidante o quelante que corresponde a citrato en una concentración de 20mM a 30mM, un agente de tensión superficial que es polisorbato 80 en una concentración de 0,1% a 0,3%, un aminoácido libre que es arginina en una concentración de 50mM a 150mM y un agente regulador de pH histidina en una concentración de 25mM a 65mM.

El anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ presenta una región de unión al antígeno que comprende los siguientes CDRs:

Cadena liviana CDR1 SEQ ID NO. 11, CDR2 SEQ ID NO. 12 y CDR3 SEQ ID NO. 13

Cadena pesada CDR1 SEQ ID NO. 8, CDR2 SEQ ID NO. 9 y CDR3 SEQ ID NO. 10.

Además, la proporción molar del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ respecto al antioxidante o quelante es de 1:4 a 1:100 y la del antioxidante o quelante frente al tensioactivo es de 3:1 a 156:1, en tanto que la proporción molar del tensioactivo al anticuerpo es de 0,7:1 a 2:1.

Asimismo, el anticuerpo se caracteriza por la secuencia completa de la región variable de cadena pesada que presenta un 95% de identidad con los aminoácidos 20 a 140 de la SEQ ID NO. 2 y por la secuencia completa de la región variable de cadena liviana que presenta un 95% de identidad con los aminoácidos 20 a 131 de la SEQ ID NO. 4 o los aminoácidos 21 a 132 de la SEQ ID NO. 5. Y donde la denominación común del anticuerpo es Vedolizumab. (Reivindicaciones 1 a 13).

Lo anterior, teniendo en cuenta el último pliego reivindicatorio evaluado por el Despacho durante la actuación administrativa, el cual, forma parte de los anexos al radicado bajo el N° 13-259852-0007-0000 del 11 de diciembre de 2015.

3.2 Actuación administrativa

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° 13259852 del 01 de noviembre de 2013, requerida en dos oportunidades durante la etapa

Ref. Expediente N° 13259852

de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas previstas en el artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 2593 del 10 de marzo de 2015 y 9347 del 03 de agosto de 2015.

En el primer requerimiento de fondo, el Despacho elevó objeciones frente a la falta de claridad de los términos usados para caracterizar el objeto, excepciones a la patentabilidad, unidad de invención y nivel inventivo de la materia caracterizada en las reivindicaciones 1 y 8, en vista de las enseñanzas de los documentos WO2009/009407 –D1 – y US20050095238 –D2–.

En su respuesta al primer requerimiento, la sociedad recurrente ajusta el capítulo reivindicatorio y presenta una modificación mediante documento radicado bajo el N° 13-259852-00004-0000 del 11 de junio de 2015.

Al verificar la respuesta y las modificaciones allegadas, el Despacho procedió a estudiar la patentabilidad de la materia y elevó nuevas objeciones en el segundo requerimiento de fondo, al considerar que se habían conservado las expresiones que restaban claridad a la materia reivindicada, permanecía la falta de unidad de invención y la materia caracterizada en la reivindicación 1 continuaba derivándose de manera evidente a partir de los documentos: D1 y D2. Además, se citó una segunda pareja documental frente a la materia caracterizada en la reivindicación 1, teniendo en cuenta que el documento US7147851 - D3 – fue considerado el más cercano a la materia reivindicada, en tanto que el documento D1, complementaba sus enseñanzas.

La sociedad solicitante presentó modificaciones al capítulo reivindicatorio junto con la respuesta al segundo requerimiento de fondo radicado bajo el N° 13-259852-0007-0000 del 11 de diciembre de 2015.

El Despacho evaluó las modificaciones allegadas y decidió denegar el derecho de exclusividad para la materia caracterizada en las reivindicaciones 1 a 13, mediante la Resolución el N° 14655 del 31 de marzo de 2016, al considerar que no cumple con los requisitos de patentabilidad de que trata el artículo 14 de la Decisión 486, en particular, el de nivel inventivo con fundamento en las enseñanzas de los documentos D1 y D3, donde el documento D1 se consideró el más cercano a la materia reivindicada, en tanto que el documento D3 complementaba sus enseñanzas.

3.3 Modificaciones al capítulo reivindicatorio

La sociedad recurrente presentó un nuevo pliego reivindicatorio mediante radicado bajo el N° 13-259852-00012-0000 del 05 de mayo de 2016. Mediante la modificación presentada se introduce un elemento enlazante que restringe el alcance de la materia caracterizada en la reivindicación independiente 1, al intercambiar la expresión “que comprende” por “que consiste”.

El nuevo pliego reivindicatorio presenta un total de trece (13) reivindicaciones, comprendidas en la categoría de producto y bajo el mismo contenido del pliego evaluado por la Superintendencia durante la actuación administrativa, de manera que se acepta en la medida que limita su alcance a los componentes previamente definidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, este Despacho acepta la modificación al pliego reivindicatorio allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 porque no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Además, la sociedad recurrente allegó el comprobante de pago correspondiente a la tasa por



Ref. Expediente N° 13259852

modificación, de acuerdo con el recibo de pago N° 16-0044322 del 5 de mayo de 2016 y su presentación no implica un nuevo examen de patentabilidad.

3.4 Estudio de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En primer lugar, en relación con la metodología aplicada por las oficinas de patentes de la Comunidad Andina para evaluar el requisito de nivel inventivo, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado lo siguiente: *“(…) Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica, se recurre siempre que sea posible al método problema-solución.*

Para ello deben cumplirse las siguientes etapas:

- *identificación del estado de la técnica más cercano;*
- *identificación de las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y*
- *definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.*

La pregunta es ¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano?

Dichas diferencias, en términos de características técnicas, entre la invención y el estado de la técnica más cercano representan la solución al problema técnico en cuestión.

(…)

- *Evaluar, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico, si la invención reivindicada resulta obvia para la persona versada en la materia.*

La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)”¹.

Teniendo en cuenta lo señalado por el alto Tribunal, la oficina de patentes de Colombia aplicó en el presente caso la metodología problema solución para la evaluación del requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486, de manera que verificada la Resolución impugnada se encuentra que la materia caracterizada en la reivindicación 1 corresponde a un sistema farmacéutico líquido, 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

¹ Proceso 153-IP-2015. M.P. Hernán Romero Zambrano. Pp. 10 y 11.
Página 8 de 20

Ref. Expediente N° 13259852

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.

La patentabilidad de la materia fue evaluada de conformidad con las enseñanzas de los documentos D1 –WO2009/009407 - y D3 – US7147851 -, al considerar que a partir de sus enseñanzas era posible derivar sus elementos esenciales.

En cuanto tiene que ver con la identificación del documento del estado de la técnica más cercano a la invención, el Despacho señaló que se trataba del documento D1 en la Resolución impugnada. Sin embargo, durante la actuación administrativa comunicada en el Oficio N° 9347 el 11 de agosto de 2015, el Despacho indicó que se trataba del documento D3.

En consideración a los elementos esenciales del objeto reivindicado, este Despacho procede a corregir las irregularidades presentadas durante el procedimiento administrativo frente a la identificación del estado de la técnica más cercano, con el fin de garantizar el derecho de contradicción y defensa de la solicitante frente a la validez de las conclusiones sobre el mérito inventivo de la materia evaluada. Lo anterior, teniendo en cuenta que el estado de la técnica más cercano corresponde al documento que presenta el mayor número de coincidencias técnicas frente a la invención evaluada, por lo que en el presente caso, es necesario verificar cuál de los dos documentos citados corresponde al estado de la técnica más cercano.

El documento D1 - WO2009/009407 – enseña una formulación² de un anticuerpo anti-CD20 que comprende 10 a 100mM de acetato de sodio; 25 a 100mM de cloruro de sodio; 0,5 a 5% de arginina en su forma de base libre; 0,02 a 0,2 mM de EDTA, 0,01 a 0,2% de polisorbato 80 y un regulador de pH en el rango comprendido entre 5,0 a 7,0 (Reivindicación 1, Pág. 20). Donde el anticuerpo anti-CD20 se selecciona entre rituximab, tositumomab, ocrelizumab, 7D8, 11B8, C6, IMM-106, AME-133 y TRU-015 (Reivindicación 24, Pág. 23).

Por su parte, el documento D3 - US7147851 – enseña una inmunoglobulina humanizada³ que se enlaza a un fragmento de antígeno específico para integrina $\alpha 4 \beta 7$, que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada según el identificador SEQ ID NO. 55 (Columna 26, línea 66]) y una secuencia de región variable de cadena ligera según el identificador SEQ ID NO. 52 (Columna 26, línea 52), de acuerdo con los alineamientos presentes en las tablas 3 y 4.

En consecuencia, este Despacho encuentra que el documento D1 pertenece al campo técnico de la invención y comparte el mayor número de elementos esenciales, por lo que corresponde al estado de la técnica más cercano al diseño de formulaciones líquidas y estables de anticuerpo. En consecuencia, la pareja documental D1 y D3 que fue trasladada a la solicitante con motivo de la decisión administrativa, encontró una única oportunidad de contradicción con la presentación del recurso, toda vez que el examen de nivel inventivo no fue comunicado durante la etapa de examen de patentabilidad. Teniendo en cuenta lo anterior, se advierte una violación a la garantía del debido proceso

² En :

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/040228991/publication/WO2009009407A1?q=pn%20any%20%22WO2009%2F009407%22>

³ En :

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/024814673/publication/US7147851B1?q=pn%20any%20%22US7147851%22>

Ref. Expediente N° 13259852

que es del caso corregir mediante la revocación del acto administrativo que decidió denegar el derecho de exclusividad.

En segundo lugar, en relación con el estudio de nivel inventivo de combinaciones de sustancias y compuestos conocidos, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado lo siguiente: “(...) *la Oficina de patentes respectiva, al realizar un análisis de nivel inventivo de agregaciones o de combinaciones o de mezclas de elementos conocidos debe establecer si con el estado de la técnica al momento de la solicitud, dicho producto, así sea por combinación de elementos conocidos, no es obvio ni evidente para un técnico medio en la materia. No resulta acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se genera de elementos conocidos, se concluya per sé que no tiene nivel inventivo*”⁴.

En el presente caso, se discute el nivel inventivo de una combinación de excipientes farmacéuticos, destinados al diseño de un sistema líquido estable, para la formulación de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, en particular, Vedolizumab, con la finalidad de prevenir la formación de agregados, de manera que resulte en un grado menor al 5%.

3.4.1 De los aspectos técnicos relativos al diseño de formulaciones

En relación con los aspectos técnicos que se deben considerar frente al diseño de un sistema de entrega farmacéutico, este Despacho coincide con el argumento que expone la sociedad recurrente, según el cual, la persona versada en ciencias farmacéuticas enfrentada a la necesidad de desarrollar una formulación para un anticuerpo, parte del conocimiento sobre las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo para seleccionar el sistema más apropiado, considerando para ello, aspectos biofarmacéuticos como la vía de administración, de suerte que seleccione la forma farmacéutica más adecuada.

En este orden de ideas, si bien la referencia citada en la Resolución impugnada orienta a la persona versada en la materia en términos generales sobre los sistemas farmacéuticos más adecuados para formular un anticuerpo, dicha información no resulta suficiente para concluir que sobre sus fundamentos técnicos existía la sugerencia o motivación razonable para intercambiar un anticuerpo CD20 por un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina como el que se busca formular con la solución que propone la solicitud de patente.

Como lo señala la sociedad recurrente, los anticuerpos anti-CD20 que se divulgan en el antecedente son estructural y funcionalmente diferentes de los anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, como Vedolizumab y el documento D1 no orienta a la persona versada en la materia sobre estudios llevados a cabo para reducir la formación de agregados en formulaciones con anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina.

Es del caso señalar que el problema que busca resolver la invención y al que se alude en la memoria descriptiva tiene que ver con la necesidad de diseñar una formulación que permita conservar la integridad conformacional del anticuerpo, teniendo en cuenta que las rutas de degradación de las proteínas pueden ocasionar inestabilidad química o física y por consiguiente, la disminución en la potencia etiquetada del medicamento (Pág. 2 de la memoria descriptiva).

En la figura 6 de la descripción se presenta la pendiente de formación de agregados medido por SEC, como consecuencia de los cambios en la concentración de proteína, el pH y la proporción molar de tensioactivo a proteína, de donde se concluye que en un

⁴ Ibidem. Proceso 153-IP-2015. Pp. 14 y 15.

Ref. Expediente N° 13259852

intervalo de pH entre 6 y 6,5, la formación de agregados era similar para la formulación que presenta una proporción molar de polisorbato 80 a proteína entre 0,7 a 1,5. Asimismo, en la figura 7 del capítulo se indica que la velocidad de formación de agregados aumenta en la medida que se incrementa el pH y en a figura 9 se evidencia el impacto positivo del citrato en la reducción de la formación de agregados. De manera que le asiste razón a la sociedad recurrente cuando asegura que nadie parte de los excipientes de formulación de otro ingrediente activo con estructura y funcionalidad diferente para saber si puede llegar a integrarlos a su propio diseño de formulación.

En cuanto tiene que ver con el planteamiento del problema técnico que propone la sociedad recurrente, este Despacho se aparta en la medida que considera las enseñanzas del documento D3 y lo reformula en función de aspectos farmacocinéticos, cuando en la memoria descriptiva de la solicitud el mayor enfoque de los ensayos de efecto inesperado tienen que ver con el tema de estabilidad de las formulaciones.

En cuanto a los excipientes adicionados a la formulación reivindicada, es del caso señalar que le asiste razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que su formulación carece de cloruro de sodio. De acuerdo con la modificación allegada con motivo del recurso, la formulación del anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ comprende el siguiente vehículo: un antioxidante o quelante que corresponde a citrato en una concentración de 20mM a 30mM, un agente de tensión superficial que es polisorbato 80 en una concentración de 0,1% a 0,3%, un aminoácido libre que es arginina en una concentración de 50mM a 150mM y un agente regulador de pH que es histidina en una concentración de 25mM a 65mM.

3.4.2 Interpretación de las enseñanzas del documento D1

Teniendo en cuenta lo anterior para el estudio de nivel inventivo de formulaciones farmacéuticas como las reivindicadas, se considera al documento D1 como el estado de la técnica más cercano a la materia porque enseña la composición aplicada a un vehículo que acompaña al ingrediente activo de tipo anticuerpo monoclonal, además enseña la forma farmacéutica y establece algunas pautas básicas para garantizar la estabilidad del mismo.

Sin embargo, tal y como lo señala la sociedad recurrente, el documento D1 es silencioso frente a la posibilidad de que se formulen anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, modifica el agente antioxidante agregado porque añade EDTA, en tanto que en la solicitud se trata de citrato y además, adiciona cloruro de sodio.

En consecuencia, se presentan tres diferencias técnicas relevantes entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1, como se evidencia a continuación:

Tabla 1. Comparación de elementos esenciales frente al estado de la técnica más cercano

Características esenciales	D1 – WO2009009407 -
Formulación farmacéutica líquida estable <u>contiene:</u>	Formulación farmacéutica (Reivindicación 1, Pág. 20)
Anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ como Vedalizumab CDRs (VL): SEQ ID NO. 11, 12 y 13 CDRs (VH): SEQ ID NO. 8, 9 y 10	Anticuerpo anti-CD20 como Ofatumumab, Rituximab, Tositumomab, Ocrelizumab, 7D8M 11B8, C6, IMMU-106, AME-133 y TRU-015 (Reivindicaciones 19 y 24, en Págs. 22 y 23)
Antioxidante o quelante: Citrato 20mM a 30mM	Antioxidante: EDTA 0,02 a 0,2mM
Tensioactivo: Polisorbato 80 0,1 a 0,3%	Tensioactivo: Polisorbato 80 0,01 a 0,2%
Aminoácido libre: Arginina 50mM a 150mM	Aminoácido: Arginina en su forma de base libre 0,5 a 5%
Agente regulador de pH: Histidina 25mM a 65mM	Agente regulador de pH: acetato de sodio 10 a 100mM

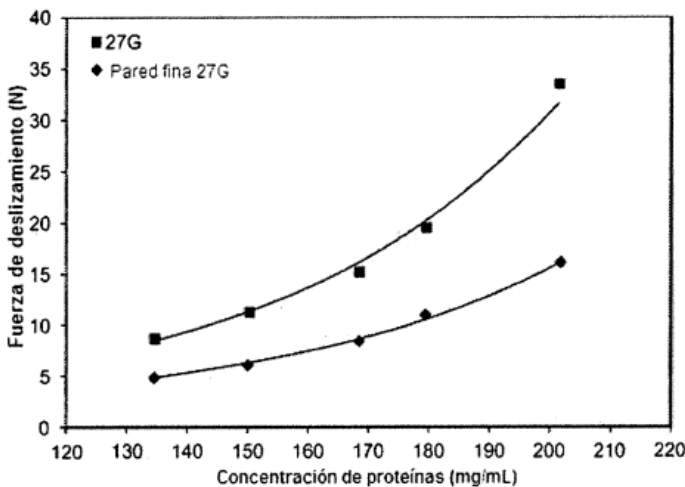
	pH ajustado de 5,0 a 7,0.
	Cloruro de sodio (NaCl): 25 a 100mM

Teniendo en cuenta el argumento de la sociedad recurrente según el cual, las investigaciones de Izutsu y colaboradores en 1995, evidenciaron el efecto contraproducente de adicionar NaCl en formulaciones que permanecen congeladas, porque ocasiona daños y degradación sobre las proteínas formuladas, y el hecho de que la formulación reivindicada no comprende este excipiente, es del caso corregir lo señalado en la Resolución impugnada, frente a la determinación de las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Por otra parte, dichas diferencias representan un verdadero efecto inesperado frente a lo reportado en el estado de la técnica para anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, ya que en la solución propuesta se evita la degradación del anticuerpo sin acudir a la adición de excipientes como sacarosa. En tanto que en el caso del cloruro de sodio (NaCl) la solicitante presentó un estudio sobre la viscosidad del sistema (Ejemplo 3 de la descripción) en el que indica que en el caso de las formulaciones de vedolizumab, la adición de cloruro de sodio no redujo la viscosidad del sistema como se esperaba (Pág. 105 de la descripción), por lo que prescindieron del mismo en la composición cuali-cuantitativa del vehículo (Ejemplo 11 en Pág. 123 de la descripción).

Cabe señalar en este punto que en el caso de sistemas para inyección, es necesario controlar la viscosidad porque presenta una relación directamente proporcional con la fuerza de inyección requerida. Como se evidencia en las Figuras 16A y 16B de la descripción, cuando se tiene una mayor concentración de proteínas (mg/ml) es necesario ejercer una mayor fuerza de deslizamiento (fuerza de inyección, según Tabla 8, Ejemplo 9 en Págs. 119 y 120) y dado que el cloruro de sodio no redujo este parámetro del sistema, no forma parte de su composición cuali-cuantitativa, por lo que le asiste la razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que esta diferencia es significativa frente a las enseñanzas del documento más cercano.

FIG. 16



3.4.3 Planteamiento del problema técnico

La sociedad recurrente señala que al plantear el problema técnico en función de los resultados de la búsqueda, y en términos de: “¿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?”, el Despacho se equivoca pues la persona del oficio

Ref. Expediente N° 13259852

normalmente versada en la materia no buscaría intercambiar los ingredientes activos dentro de sistemas de formulación como los que divulga D1.

Al respecto es del caso señalar que le asiste razón a la sociedad recurrente en su argumento, pues los documentos citados en el examen no dirigen la atención de la persona versada en la materia frente a la aplicación de un sistema de formulación para el caso concreto de anticuerpos como Vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina).

En el presente caso, no es posible redactar el problema técnico en función de los resultados de la búsqueda y por referencia al documento D1, puesto que esta publicación no se refiere a anticuerpos dirigidos frente al mismo epítotope y de estructura similar o cercana a la de Vedolizumab, ingrediente activo esencial de la formulación reivindicada. Además, es el anticuerpo el que se enlaza al epítotope, la formulación solo es un vehículo que facilita su cinética dentro del cuerpo humano, de manera que no es la formulación la que inhibe la unión de leucocitos a las células que expresan MadCAM, realmente es el anticuerpo el que es capaz de reconocer dicho epítotope y causar el efecto farmacológico, por lo que se presenta un falla de concepto en la redacción del problema técnico que se presenta en la Resolución impugnada.

Como lo señala la sociedad recurrente, al plantear su argumento sobre los aspectos técnicos relativos al diseño de formulaciones farmacéuticas, la metodología aplicada en farmacotecnia para diseñar formulaciones farmacéuticas, parte del conocimiento integral de las propiedades fisicoquímicas del principio activo que se busca formular y de los aspectos biofarmacéuticos que determinan la vía de administración, así como los requerimientos del paciente, y en el presente caso, el documento D1 no indica nada frente a la posibilidad de formular un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina en el sistema farmacéutico que divulga y tampoco presenta evidencia técnica que lleve a la conclusión sobre la posibilidad de que el vehículo farmacéutico pueda ser aplicado a anticuerpos estructuralmente diversos.

En cuanto a la redacción del problema técnico que propone la sociedad recurrente, por referencia a aspectos biofarmacéuticos del anticuerpo y en la siguiente forma: *“¿Cómo obtener formulaciones 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?”*, este Despacho encuentra que pasa por alto el efecto técnico asociado a la estabilidad del producto que busca evitar su degradación, por lo que se aparta de la redacción.

Es importante señalar que los elementos esenciales que caracterizan la formulación reivindicada buscan resolver la necesidad de conservar la potencia etiquetada del producto – anticuerpo- por un periodo prolongado, bajo condiciones de congelamiento, evitando las reacciones que causan la degradación química del producto y la formación de agregados que no se disuelven y afectan la administración del producto. Si bien es cierto que la selección del vehículo también impacta en aspectos farmacocinéticos del producto, como en es el caso de la velocidad de absorción a nivel intramuscular o por vía subcutánea, el eje del problema técnico planteado y de las diferencias frente al estado de la técnica más cercano tiene que ver con la estabilidad fisicoquímica de las formulaciones de Vedolizumab, problema que se resuelve por medio del diseño de formulación que se propone al tenor de las reivindicaciones evaluadas.

3.4.4 Argumentos sobre la aplicación del método problema solución

Este Despacho coincide con el argumento de la sociedad recurrente según el cual, ninguno de los documentos citados contiene una sugerencia o motivación razonable

Ref. Expediente N° 13259852

explicita que oriente a la persona versada en la materia sobre la identificación de los excipientes que conforman el vehículo farmacéutico, o al menos sobre la mejor manera de adaptar las formulaciones farmacéuticas disponibles al caso de cualquier anticuerpo, en particular de anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, por lo que no cumplen con los criterios de selección para que la conclusión del método problema solución aplicado al presente caso resulte válida.

Como se indicó antes, el documento D1 no presenta una sugerencia o motivación razonable que le permita a la persona versada en la materia llegar a la conclusión sobre la posibilidad de intercambiar un anticuerpo CD20 por un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina y presenta dos diferencias adicionales frente a la invención que no encuentran fundamento técnico en el contexto de la divulgación del documento D3 que permita superarlas.

Como lo señala la sociedad recurrente, 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 estable, incluso a temperaturas de congelación, que luego pueda ser administrada por vía intramuscular o subcutánea y que conserve la potencia etiquetada del medicamento.

En consideración a lo anteriormente expuesto, este Despacho encuentra que no hay fundamento técnico alguno que permita denegar el derecho de exclusividad a la solicitud de patente de invención, sobre la base de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, citados en la Resolución impugnada. Y teniendo en cuenta la limitación que presenta la sociedad recurrente con el radicado bajo el N° 13-259852-00012-0000 del 05 de mayo de 2016, este Despacho encuentra procedente reconocer el nivel inventivo a la materia tal y como fue modificada.

3.4.5 Ausencia de sugerencia o motivación razonable

Frente a la ausencia de sugerencia o motivación razonable argumentada por la sociedad recurrente, este Despacho encuentra que el documento complementario citado en la Resolución impugnada corresponde a la publicación de patente D3 – US7147851-. Este documento enseña la estructura de los anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, tal es el caso de las secuencias de región variable de cadena liviana y pesada de SEQ ID NO. 52 y 55, respectivamente (Columna 26, líneas 38 a 66), las cuales, al contrastarse frente a las secuencias completas del anticuerpo caracterizado en la reivindicación 6 de SEQ ID NO. 2 (VH) y SEQ ID NO.4 (VL) y sus regiones determinantes de complementariedad definidas en la reivindicación 1, presentan una identidad del 100%, como se evidencia a continuación:



Ref. Expediente N° 13259852

Alineamiento 1. Secuencia de cadena pesada

BLAST » blastp suite-2sequences » results for RID-9HFUECR9114

[Edit Search](#)

Save Search

Search Summary

Job Title

SEQ_2_VH

RID

9HFUECR9114

Search expires on 04-18 04:25 am

Download All

Program

Blast 2 sequences

Citation

Query ID

lcl|Query_26315 (amino acid)

Query Descr

SEQ_2_VH

Query Length

470

Subject ID

lcl|Query_26317 (amino acid)

Subject Descr

SEQ_55_US7147851

Subject Length

121

SEQ_55_US7147851

Sequence ID: Query_26317 Length: 121 Number of Matches: 3

Range 1: 1 to 121 Graphics

Next Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
255 bits(651)	2e-89	Compositional matrix adjust.	121/121(100%)	121/121(100%)	0/121(0%)
Query 20		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTF	TSYWMHWVRQAPGQRL	EWIGEIDPSESNTNY	79
Sbjct 1		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKGSGYTF	TSYWMHWVRQAPGQRL	EWIGEIDPSESNTNY	60
Query 80		NQKFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSED	AVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGLVTVS		139
Sbjct 61		NQKFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSED	AVYYCARGGYDGWDYAIDYWGQGLVTVS		120
Query 140	S				140
Sbjct 121	S				121

Sequences producing significant alignments					Download	Manage Columns	Show	100	
☒ select all 1 sequences selected					Graphics Multiple alignment				
☒	SEQ_55_US7147851	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession	
			255	280	32%	2e-89	100.00%	Query_26317	

Alineamiento 2. Secuencia de cadena ligera

BLAST » blastp suite-2sequences » results for RID-9HGWAU8R114

[Edit Search](#)

Save Search

Search Summary

Job Title

SEQ_4_VL

RID

9HGWAU8R114

Search expires on 04-18 04:43 am

Download All

Program

Blast 2 sequences

Citation

Query ID

lcl|Query_51037 (amino acid)

Query Descr

SEQ_4_VL

Query Length

238

Subject ID

lcl|Query_51039 (amino acid)

Subject Descr

SEQ_52_US7147851

Subject Length

112

Ref. Expediente N° 13259852

SEQ_52_US7147851

Sequence ID: Query_51039 Length: 112 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 112 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
232 bits(591)	8e-84	Compositional matrix adjust.	112/112(100%)	112/112(100%)	0/112(0%)
Query 20	DVTMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRF				79
Sbjct 1	DVTMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYGISNRF				60
Query 80	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCLQGTHQPYTFGGTKVEIK				131
Sbjct 61	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCLQGTHQPYTFGGTKVEIK				112

Sequences producing significant alignments

Download Manage Columns Show 100

☒ select all 1 sequences selected

[Graphics](#) [Multiple alignment](#)

	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
☒	SEQ_52_US7147851	232	232	47%	8e-84	100.00%	Query_51039

Sin embargo, el documento D3 es silencioso en relación con la composición cuali-cuantitativa de un sistema de administración líquido como vehículo para la administración de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina, elaborado a partir de la combinación de un antioxidante como citrato, un tensioactivo como polisorbato 80, un aminoácido libre como arginina y un regulador de pH como histidina.

Como lo señala la sociedad recurrente el objeto de las reivindicaciones 1 a 13 es una formulación que comprende una combinación de excipientes y no pretende el derecho exclusivo sobre el anticuerpo Vedolizumab como tal. Si bien es cierto que el ingrediente activo está reportado en el estado de la técnica, en el presente caso se solicita el derecho exclusivo sobre una mezcla de elementos conocidos, por lo que el examen de nivel inventivo en este caso se dirige a establecer si con el estado de la técnica disponible a la fecha de prioridad reivindicada, el producto, así sea por combinación de elementos conocidos, resulta obvio y evidente para una persona del oficio, normalmente versada en la materia técnica.

Bajo el fundamento del examen de nivel inventivo en el caso de mezclas de compuestos químicos conocidos, señalado por el Tribunal Andino de Justicia, no es posible concluir que el producto formulación no tiene nivel inventivo porque existe un documento que divulga el ingrediente activo, es decir, sólo uno de los elementos esenciales de la forma farmacéutica reivindicada. En el presente caso, la Oficina no logró demostrar que existe una indicación clara y directa que lleve a la persona versada en la materia a derivar, tanto la composición cuali-cuantitativa del vehículo, como su aplicación al diseño de una forma farmacéutica líquida estable, dirigida a la administración del anticuerpo Vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina).

Como lo señala la sociedad recurrente no hay razón técnica, que permita pensar en la posibilidad de reemplazar un anticuerpo anti-CD20 por uno anti $\alpha 4\beta 7$ integrina, sobre la base de la divulgación del documento D1. En tanto que en el documento D3 no se encuentra la sugerencia o motivación razonable para diseñar un vehículo para administración del anticuerpo Vedolizumab. La única información relacionada con el diseño de formulaciones para un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ integrina que presenta el documento D3 se encuentra en las reivindicaciones 7 a 9 (Columna 104).

Ref. Expediente N° 13259852

En el examen de nivel inventivo en el caso de una combinación de ingrediente activo y excipientes como la reivindicada, este Despacho toma como referente lo señalado por el Tribunal Andino en el caso de mezclas y agregaciones, cuando señala que: “(...) *Una composición novedosa de AB donde A y B son conocidos de manera independiente, será inventiva si existe un efecto inesperado. Si el efecto se reduce a la suma de los efectos de A y B, no habrá nivel inventivo.*

En resumen, el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?;*
- ¿de resolverse en la forma en que se reivindica?; y,*
- ¿de prever el resultado? Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo”⁵.*

Teniendo en cuenta que la respuesta a las tres preguntas anteriores es negativa, en el presente caso hay nivel inventivo, comoquiera que de la información divulgada en la pareja documental D1 y D3 no es posible derivar los elementos esenciales y en materia de patentes de combinaciones de sustancias conocidas no es válido elevar objeciones de nivel inventivo sobre la base de documentos que enseñan cada uno de los elementos por separado.

Finalmente, es importante destacar que en el presente caso se presenta un efecto inesperado, como consecuencia de la combinación de excipientes que tiene que ver con resolver el problema de la inestabilidad química y física del anticuerpo en el envase o contenedor, sin adicionar cloruro de sodio ni sacarosa. Con la composición del vehículo se logra controlar la viscosidad y la formación de agregados, de manera que le asiste razón a la sociedad recurrente cuando señala que el efecto inesperado es un claro indicio de nivel inventivo, el cual debe ser considerado cuando se aplica el método problema solución para la evaluación del requisito contemplado en el artículo 18 de la Decisión 486.

3.5 Retrospectividad en el resultado del examen de nivel inventivo

En relación con la proscripción del examen de tipo hindsight o ex post facto, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado lo siguiente: “(...) *El análisis de nivel inventivo en relación con la figura del técnico medio en la materia, impone la ‘ficción’ para el examinador de ubicarse en el estado de la técnica que existía al momento de la solicitud de la patente de invención o de la fecha de prioridad. (...) Por lo tanto, el análisis de patentabilidad debe mostrar claramente el mencionado análisis retrotraído del nivel inventivo. En este sentido, para evitar que se realice un examen subjetivo o con elementos que no se encontraban al momento de la invención, se debe evitar a toda costa exámenes a posteriori, ex post facto o de tipo hindsight, que no serían otra cosa que aquellos mediados por conocimientos retrospectivos obtenidos de la propia invención o del estado actual de la técnica”⁶.*

En el presente caso este Despacho encuentra que citar un documento en el que se divulga exclusivamente uno de los ingredientes de la formulación, sin lograr demostrar que en el estado de la técnica existía la sugerencia o motivación razonable para combinarlo con una serie de excipientes y obtener una forma farmacéutica líquida y estable durante el periodo de almacenamiento, corresponde a un estudio a posteriori sobre la patentabilidad del invento. En consecuencia, le asiste razón a la sociedad

⁵ Ibidem. Proceso 153-IP-2015. Pp. 17 y 18.

⁶ Proceso 407-IP-2015. M.P. Cecilia Luisa Ayllón Quinteros. P. 11.
Página 17 de 20

Ref. Expediente N° 13259852

recurrente cuando argumenta que desde la identificación del documento más cercano hasta la selección del documento complementario, el examen de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada presenta rasgos de retrospectividad por las razones que se exponen a continuación:

- La invención presenta al menos tres diferencias técnicas frente al documento más cercano citado en la precitada Resolución, a saber: el anticuerpo es anti- $\alpha\beta 7$ integrina, el antioxidante y con la introducción del elemento enlazante que consiste, la formulación corresponde exclusivamente a la combinación de un antioxidante como citrato, un tensioactivo como polisorbato 80, un aminoácido libre como arginina y un regulador de pH como histidina.
- Las diferencias técnicas son responsables del efecto inesperado frente a la eliminación de la formación de agregados de proteína y control de la viscosidad sin acudir a la adición de NaCl o de sacarosa.
- El documento D3 no complementa las enseñanzas del documento principal D1, toda vez que se limita a divulgar la estructura del anticuerpo Voldezomib.
- El problema técnico sólo contempla aspectos relacionados con la capacidad de unión del anticuerpo y pasa por alto el efecto inesperado en relación con la estabilidad y conservación de la potencia etiquetada del anticuerpo.

Teniendo en cuenta lo anterior, no existe sugerencia o motivación razonable en el estado de la técnica citado que permita asegurar que la invención procede de manera obvia y evidente a partir de sus enseñanzas. Y al prescindir de la adición de cloruro de sodio y de sacarosa, la invención evita que se cause daño en la estructura del anticuerpo, el cual, se va a someter a temperaturas de congelación. Así, por medio de la selección de la composición cuali-cuantitativa se logra la estabilidad del producto durante su almacenamiento y se confirman los hallazgos de Izutsu y colaboradores, que en 1995 señalaron el daño que causa la adición de sal a las proteínas, debido a la formación de cristales durante el almacenamiento a bajas temperaturas.

Por último, le asiste razón a la sociedad recurrente cuando señala que cuando la temperatura de una solución cae por debajo de su punto de equilibrio, sustancias como el NaCl que estaban solubles, vuelven a cristalizarse, con lo cual es posible que se cause inestabilidad química y física en un producto farmacéutico. En el caso revisado por el Despacho, se supera el problema causado por la adición de sal sobre las proteínas y se logra mantener la viscosidad del sistema, con lo cual, resulta evidente que se supera un problema técnico y se presenta una solución a la necesidad de formular anticuerpos como Vedolizumab, por lo que en el presente caso procede revocar la Resolución impugnada y en su lugar, otorgar el derecho de exclusividad a las formulaciones, tal y como fueron reivindicadas en el documento que acompaña al recurso de reposición.

En consecuencia, el objeto de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos en el artículo 14 de la Decisión 486 y, por lo tanto, se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

CUARTO: Que de acuerdo con lo anteriormente expuesto, resulta procedente revocar la decisión impugnada para conceder la patente a las reivindicaciones 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° 13-259852-00012-0000 del 05 de mayo de 2016, por cumplir los requisitos de la Decisión 486.

Resolución N° 18044

Ref. Expediente N° 13259852

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución N° 14655 del 31 de marzo de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“FORMULACIÓN PARA ANTICUERPO ANTI- α 4 β 7”

Clasificación IPC: A61K 47/18 // 47/14 // 47/12 // 47/26, A61K 39/395, A61K9/00.

Reivindicaciones: 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° 13-259852-00012-0000 del 05 de mayo de 2016.

Títular: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Domicilio: 40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139, Estados Unidos de América.

Inventores: Jason Brown, Willow Diluzio, Irving H. Fox, Helen Jenkins, Phoung M. Nguyen, Vaithianathan Palaniappan, María Rosario, Catherine Scholz y Csanad M. Varga.

Prioridades N°: 02/05/2011, US (Estados Unidos de América), 61/481,522.
06/10/2011, US (Estados Unidos de América), 61/544,054.

Solicitud internacional N°: PCT/US2012/036069 ***Fecha:*** 02 de mayo de 2012.

Vigente desde: 02 de mayo de 2012 ***Hasta:*** 02 de mayo de 2032.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.



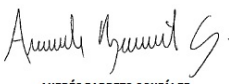
Resolución N° 18044

Ref. Expediente N° 13259852

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 17 de abril de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.04.20
09:02:56 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

