

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

Señor
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACION ESTABLE DE ANTICUERPOS”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/024032
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de marzo de 2018.
PRIORIDAD: US, 62/482,270 6 de abril de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 72 del radicado N° NC2019/0011021 del 04 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas formulaciones farmacéuticas que comprendan los anticuerpos anti-PD-1 que sean suficientemente estables y adecuadas para la administración a pacientes.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica líquida que contiene un anticuerpo humano que se une específicamente a la proteína programada de muerte-1 humana (PD-1), el cual comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) contenidas en una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID N°1 y tres cadenas ligeras CDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID N° 2, un tampón que comprende histidina, un cosolvente orgánico que comprende polisorbato, un estabilizador que comprende un azúcar y un modificador de viscosidad que comprende un aminoácido; y un kit que contiene la formulación farmacéutica líquida, un contenedor e instrucciones.

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011021 el 4 de octubre de 2019, tituló la invención como: “FORMULACION ESTABLE DE ANTICUERPOS”. Este título es



Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

muy general para nombrar el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO DE UNIÓN A LA PROTEÍNA PROGRAMADA DE MUERTE-1 HUMANA (PD-1), HISTIDINA, UN POLISORBATO, UN AZÚCAR Y UN AMINOÁCIDO”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque las expresiones “*se une específicamente a muerte programada 1 humano*” y “*contenidas en una región variables de cadena ligera*” presentan una redacción inapropiada. Se sugiere reemplazar dichas expresiones por las frases “*se une específicamente a la proteína de muerte programada 1 humana*” y “*contenidas en una región variable de cadena ligera*”.
- La reivindicación 1 no es clara porque menciona que la formulación comprende un azúcar y un aminoácido, los cuales son términos generales. Se sugiere mencionar de manera más detallada el nombre específico del azúcar y de los aminoácidos de la composición.
- Las reivindicaciones 21, 24, 27 y 31 no son claras porque refieren que la formulación comprende desde $1\% \pm 0.2\%$ a $10\% \pm 2\%$ p/v de sacarosa, sin embargo, esta característica no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 18 de la cual dependen, pues en la reivindicación 18 la concentración de sacarosa es del $5\% \pm 1\%$ p/v. Se sugiere modificar la dependencia de la reivindicación 18, haciéndola dependiente de la reivindicación 15 en lugar de la reivindicación 17.
- Las reivindicaciones 34 a 41 se refieren únicamente a un valor de porcentaje de conformación nativa y de variante de carga principal del anticuerpo tras someterse a temperaturas y tiempos de almacenamiento específicos; los cuales son resultados a alcanzar y no definen al producto, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere retirarlas o reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las reivindicaciones independientes 42, 44, 46, 48 y sus dependientes, repiten materia de las reivindicaciones 22, 25, 28 y 31 respectivamente; en consecuencia, presentan el mismo alcance. Se sugiere retirarlas.
- Las reivindicaciones 62 a 68 no son claras, porque refieren que la formulación farmacéutica se caracteriza porque está contenida en un contenedor, sin embargo, esta no es una característica técnica de una composición. Se recuerda al solicitante que una formulación se caracteriza por los componentes o constituyentes con sus proporciones. Se sugiere retirarlas.
- Las reivindicaciones 69 a 72 no son claras ni están sustentadas en la descripción, porque estas reivindicaciones a pesar de que reclaman un Kit, no se encuentran ajustadas a las características técnicas aceptadas para definir un Kit (dos o más composiciones por separado que conforman una unidad funcional), y en la descripción no existe referencia a ningún Kit. Además, en estas reivindicaciones se pretende mencionar que las instrucciones de administración o el contenedor son características del Kit, cuando en realidad no es correcto, ya que estos elementos corresponden a desarrollos accesorios e implícitos de la composición para su adecuación. Por lo tanto, se sugiere retirar estas reivindicaciones.



Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

2.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), porque no existe el desarrollo de los kits reclamados en las reivindicaciones 69 a 72.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de abril de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2015203579	“Human Antibodies to PD-1”	23 de julio de 2015
D2	WO2012135408	“Stable formulations of antibodies to human programmed death receptor PD-1 and related treatments”	04 de octubre de 2012

El documento D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos humanos que se unen a la proteína de muerte programada – 1 (PD-1) del co-inhibidor de células T, y sus métodos de uso (Resumen).

El documento D2² divulga formulaciones estables de anticuerpos contra el receptor de muerte programada humana PD-1, o fragmentos de unión a antígeno del mismo, así como métodos para tratar diversos cánceres e infecciones crónicas con dichas formulaciones (Resumen).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación farmacéutica líquida, CARACTERIZADA porque comprende:(a) un anticuerpo que se une específicamente a muerte programada 1 humano (PD-1), donde el anticuerpo comprende ...”* (Radicado N° NC2019/0011021 del 04 de octubre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida, que comprende:	Una composición farmacéutica que comprende: (Reiv. 73)	Formulación farmacéutica líquida, que comprende: (pág. 5, párr. [0026])
(a) Un anticuerpo que se une específicamente a muerte programada 1 humano (PD-1), que comprende:	Anticuerpo monoclonal humano aislado que se une a PD-1 según reivindicación 57, que comprende:	25 a 100mg/ml de un anticuerpo anti-PD-1 humano. (pág. 5, párr. [0026])

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/052462456/publication/US2015203579A1?q=US2015203579>

²<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012135408>

Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

-Tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) contenidas en una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID N°1	Tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenida dentro de una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 162	No menciona
-Tres cadenas ligeras CDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variables de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID N° 2	Tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 170	
	HCVR / LCVR se selecciona del grupo que consta de SEQ ID NO 162/170. Ej. H2M7798N	
	(Reiv. 57, 59, 73) (pág. 2, párr. [0012])	
(b) un tampón que comprende histidina;	Vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable	10 mM Tampón de histidina (pág. 5, párr. [0026])
(c) un solvente orgánico que comprende polisorbato;	Preparaciones inyectables intravenosas, subcutáneas, donde a solución isotónica que contiene:	0.2 mg/ml Polisorbato 80 (pág. 5, párr. [0026])
(d) un estabilizador que comprende un azúcar;	-Glucosa	70mg/ml de Sacarosa (pág. 5, párr. [0026])
(e) un modificador de viscosidad que comprende un aminoácido	-Agente solubilizante como polisorbato 80	Aminoácidos como glicina, arginina y serina (pág. 18, párr. [0076])
la formulación tiene un pH de 6.0 ± 0.3	(Reiv. 73)(pág. 18, párr [0163])	pH entre 5 y 6 (pág. 5, párr. [0026])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo monoclonal humano aislado que se une a PD-1, el cual contiene tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenida dentro de una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 162, y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 170, en un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 57, 59, 73) (pág. 2, párr. [0012]) para tratar una enfermedad o trastorno como el cáncer, una infección viral y una enfermedad autoinmune (pág. 1, párr [0007]). Esta composición puede ser una preparación inyectable intravenosa o subcutánea de una solución isotónica de glucosa y un agente solubilizante como polisorbato 80 (pág. 18, párr [0163]). Las secuencias HCVR/LCVR SEQ ID NO 162/170 (pág. 76 y 78) son equivalentes a las secuencias HCVR/LCVR SEQ ID N°1/2 de la solicitud.

Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación farmacéutica divulgada de D1 consiste en que la composición de la solicitud incluye un tampón de histidina, un polisorbato, un azúcar y un aminoácido.

El efecto que se logra al incluir un tampón de histidina, un polisorbato, un azúcar y un aminoácido, es la obtención de una formulación estable de un anticuerpo anti-PD-1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una formulación estable de un anticuerpo anti-PD-1?

Sin embargo, el incluir un tampón de histidina, un polisorbato, un azúcar y un aminoácido para obtener una formulación estable de un anticuerpo anti-PD-1, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una formulación farmacéutica líquida que comprende: a) 25-100 mg/ml de anticuerpo anti-PD-1 humano; b) 70 mg/ml de sacarosa; c) 0,2 mg/ml de polisorbato 80 y d) 10 mM de tampón de histidina. La formulación tiene un pH entre 5,0 y 6,0 (pág. 5, párr. [0026]), puede comprender aminoácidos como glicina, arginina y serina (pág. 18, párr. [0076]) y administrarse parenteralmente (pág. 28, párr. [00122]). Adicionalmente, la formulación es estable a temperaturas de 5°C, 25°C/60% HR, 40°C/75%HR durante un periodo de almacenamiento de 3 a 24 meses, presentando criterios aceptables como un contenido de monómero degradado y agregado inferior al 10%, preferiblemente menor que el 5% al medirse por SEC-HPLC, un color transparente a ligeramente opalescente por análisis visual, un cambio de no más del 10% en la concentración, pH y osmolalidad, y una potencia dentro del 50 a 150 de la referencia (pág. 19, párr. [0084])(pág. 36, Ej. 2)(Fig. 1 a 9).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir 10 mM de tampón de histidina, 0,2 mg/ml de polisorbato 80, 70 mg/ml de sacarosa y aminoácidos como glicina, arginina y serina del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que los anticuerpos comprenden secuencias HCVR y LCVR con un 90% de identidad (pág. 2, párr. [0010][0011]).

Las reivindicaciones 2 a 72 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2015203579	1 a 72	Nivel inventivo
D2	WO2012135408	1 a 72	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma,

Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011021		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/024032		23 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/04/2017				x					
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 72
Palabras clave utilizadas	Pharmaceutical formulation Antibody human programmed death 1 OR anti PD-1 antibody OR cemiplimab OR REGN28 SEQ ID No 1, 9, 11 SEQ ID No 2, 10 Histidine Polysorbate Sucrose Amino acid OR proline
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 39/00, A61K 47/18, A61K 47/26, C07K 16/28
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	WO2012135408	04/10/2012	1 a 72	(pág. 1, párr [0002])(pág. 5, párr. [0026])(pág. 18, párr. [0076])(pág. 19, párr. [0084])(pág. 28, párr. [00122])(pág. 36, Ej. 2)(Fig. 1 a 9)	Y
	WO2016168716	20/10/2016	-	-	A
ISA/Lens	US2015203579	23/07/2015	1 a 72	(Reiv. 57, 59, 73) (pág. 1, párr [0007])(pág. 2, párr. [0012])(pág. 18, párr [0163])(pág. 76 y 78)	Y
Lens	US20170044259	19/01/2017	-	-	A
	US20130196378	01/08/2013	-	-	A
	US20160272699	22/09/2016	-	-	A
	WO2017040790	09/03/2017	-	-	A
Espacenet	RU2013148537	10/05/2015	-	-	A
	WO2015048520	02/04/2015	-	-	A
	CN102892786	23/01/2013	-	-	A
	WO2017025051	16/02/2017	-	-	A
Patbase	US2013095098	18/04/2013	-	-	A

Oficio N° 12795 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011021

	US2016009805	14/01/2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
Fecha del reporte de búsqueda: 29/06/2021					
Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras					