

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

Señor(a)
CELGENE CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES QUE COMPRENDEN PROTEÍNAS DE UNIÓN A PD-1 Y MÉTODOS PARA REALIZARLAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/024787

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de marzo de 2018.

PRIORIDAD: US 62/478,524 29 de marzo 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 101 del radicado N° NC2019/0010230 del 20 de septiembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar formulaciones con excipientes farmacéuticos que se adapten de forma exclusiva a la sustancia farmacéutica activa con el fin de lograr propiedades físicas y farmacéuticas beneficiosas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formulaciones que comprenden proteínas que se unen a PD-1 (por ejemplo, PD-1 humana, SEQ ID NO:43), que incluyen proteínas de unión tales como anticuerpos que se unen a PD-1. Dichas proteínas de unión, pueden unirse a un polipéptido PD-1, un fragmento de PD-1 y/o un epítipo de PD-1. Estas proteínas de unión, pueden ser agonistas (por ejemplo, inducen la señalización similar al ligando de PD-1).

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras ya que no definen una formulación farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, es decir mencionando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas propias de dicha composición. En este sentido, no se indica dentro de las mencionadas reivindicaciones los siguientes elementos: (i) el tipo de sistema de amortiguador; (ii) la concentración del sistema amortiguador; (iii) el pH del sistema amortiguador; (iv) el poliol; y (v) los tensoactivos particulares de la formulación farmacéutica de la invención. Se le recuerda al solicitante que, una reivindicación



Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la formulación reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir dichas características técnicas esenciales en las reivindicaciones independientes.

- La reivindicación 1 no es clara porque define una formulación farmacéutica en términos de que esta comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que (a) se une a un epítipo de PD-1 humana reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13; o (b) compite por la unión a PD-1 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13, lo cual corresponde a resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad del anticuerpo anti-PD-1 que actúa como componente activo de dicha formulación. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Además, se le aclara el solicitante que se está haciendo referencia a múltiples anticuerpos anti-PD-1 que comprenden diferentes características técnicas esenciales estructurales con respecto al anti-PD-1 reclamado en la solicitud. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado en la formulación farmacéutica, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 2, 3 y 93 no son claras porque definen una formulación farmacéutica en términos de que esta comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1 humana caracterizado por “(a) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 (CDR1) de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la Tabla 1; y/o (...)” y caracterizado por “(a) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende adicionalmente un marco 1 (FR1) de VL, FR2 de VL, FR3 de VL y FR4 de VL de cualquiera de los anticuerpos PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6 como se establece en la Tabla 3 (...)”, los cuales corresponden a elementos de la descripción que no definen claramente la estructura aminoácida del anticuerpo anti-PD-1. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el anticuerpo anti-PD-1 en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas.
- La reivindicación 40 no es clara porque afirma que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este “se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42”, la cual resulta en una afirmación incongruente dentro del campo de la biotecnología, en razón a que el anticuerpo anti-PD-1 reconoce un epítipo polipeptídico y no “al menos” un residuo aminoácido. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

- La reivindicación 58 no es clara porque menciona que “(...) *la disminución de la expresión de PD-1 en la superficie de los linfocitos T: (a) ocurre tan temprano como 4 horas luego del tratamiento con el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este (...)*”, lo cual introduce elementos de un método de tratamiento, el cual esta exceptuado de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 lit (d) D486. Se le sugiere al solicitante, eliminar dicha referencia.
- Las reivindicaciones 1, 2 y 92 no son concisas porque reclaman una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a un epítipo de PD-1 humana, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- La reivindicación 92 no es clara porque no define el componente activo de la formulación farmacéutica, es decir el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1 humana en términos de sus características técnicas esenciales estructurales. Se le recuerda al solicitante que un anticuerpo se debe definir a partir de la estructura aminoácida completa que caracteriza la región variable de la cadena pesada (VH) y la región variable de la cadena ligera (VL); o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL. Se sugiere al solicitante incluir en la reivindicación independiente dichas características técnicas esenciales.
- Las reivindicaciones 38 a 40, 59 a 62, 94 a 96 no son claras porque los términos “*al menos*”, “*alrededor de*” y “*uno más*” son imprecisos. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto

2.2. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 8 - Radicado N° NC2019/0010230 el 20 de septiembre de 2019), no presenta evidencia técnica concreta y explícita de las siguientes invenciones: (i) una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que: (a). se une a un epítipo de PD-1 humana reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 o (b). compite por la unión a PD-1 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13; y (ii) una formulación farmacéutica caracterizada por un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1, y que además, comprende cualquier sistema amortiguador con cualquier concentración de este a cualquier pH, con cualquier clase de poliol y surfactante. En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo (Ejemplos 5 a 8) evidencia una formulación farmacéutica que comprende los anticuerpos anti-PD-1 (PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 o PD1AB-6) en cuatro amortiguadores diferentes a 10 mM (acetato de sodio, histidina, succinato y citrato), pH entre 5.0 y 6.5, con sacarosa al 8.5 % (p/v) y polisorbato 20 u 80 entre 0.001 al 0.005 % (p/v).



Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de septiembre de 2019 que corresponde a la fecha de presentación nacional.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación	Fecha de prioridad
D1	CO NC2018/0003973	“Proteínas de unión a PD-1 y métodos para usarlas”	13 de abril de 2018	29 de septiembre de 2015

El documento D1¹ divulga composiciones, métodos y usos que implican anticuerpos que se unen específicamente a la proteína de muerte programada 1 (PD-1) y que modulan la 15 expresión y/o actividad de PD-1 (Resumen).

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de marzo 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
D2	WO2016168716	“Compositions comprising a combination of an anti-PD-1 antibody and another antibody”	20/10/2016
D3	WO2015048520	“Anti-PDL1 antibody formulations”	02/04/2015

El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un agente anticanceroso que es un primer anticuerpo y un segundo anticuerpo. En algunas realizaciones, el primer anticuerpo es un anticuerpo anti-PD-1 (Resumen).

El documento D3³ divulga formulaciones farmacéuticas acuosas estables que comprenden un anticuerpo anti-PDL1 (Resumen).

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

4.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que (a) se une a un epítipo de PD-1 humana reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13; o (b) compite por la unión a PD-1 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y una región*

¹<http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=637692174379435284>

²<https://patents.google.com/patent/WO2016168716A1/en?q=WO2016168716>

³<https://patents.google.com/patent/WO2015048520A1/en?q=WO2015048520>

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13” (Radicado N° NC2019/0010230 del 20 de septiembre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Formulación farmacéutica que comprende:	Formulación farmacéutica que comprende (Pág. 450, líneas 6 a 23 – Pág. 451, líneas 1 a 8 - Pág. 453, líneas 14 a 24).
Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a un epítopo de PD-1 humana.	Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a un epítopo de PD-1 humana (Pág. 450, líneas 6 a 23 – Pág. 451, líneas 1 a 8 - Pág. 453, líneas 14 a 24).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que divulga una formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende uno o más anticuerpos que se unen a PD-1 (Pág. 450, líneas 6 a 23 – Pág. 451, líneas 1 a 8 - Pág. 453, líneas 14 a 24). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Por otro lado, el documento D1 divulga el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a un epítopo de PD-1 humana que comprende una región variable de cadena ligera (VL) caracterizada por las secuencias de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8 a 10; y una región variable de cadena pesada (VH) caracterizada por las secuencias de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11 a 13 (Pág. 6, líneas 8 a 24 – Pág. 7, líneas 1 a 22). Dichas secuencias evidencian 100% de identidad y cobertura con respecto a las SEQ ID NO: 8 a 10 que caracterizan la VL del anticuerpo anti-PD-1 reclamado (Alineamiento 1); y con respecto a las SEQ ID NO: 11 a 13 que caracterizan la VH del anticuerpo anti-PD-1 reclamado (Alineamiento 2).

Región variable de cadena ligera (VL)

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```

                                CDR-L1                                CDR-L2
D1_S9      DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
SOLICITUD_S9 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
D1_S8      DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
SOLICITUD_S8 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
D1_S10     DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
SOLICITUD_S10 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
*****

                                CDR-L3
D1_S9      ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR
SOLICITUD_S9 ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR
D1_S8      ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR
SOLICITUD_S8 ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR
D1_S10     ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR
SOLICITUD_S10 ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

1: D1_S9	100.00	100.00	97.35	97.35	96.46	96.46
2: SOLICITUD_S9	100.00	100.00	97.35	97.35	96.46	96.46
3: D1_S8	97.35	97.35	100.00	100.00	99.12	99.12
4: SOLICITUD_S8	97.35	97.35	100.00	100.00	99.12	99.12
5: D1_S10	96.46	96.46	99.12	99.12	100.00	100.00
6: SOLICITUD_S10	96.46	96.46	99.12	99.12	100.00	100.00

Alineamiento 1. Establecido entre las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 8 a 10 del anticuerpo anti-PD-1 divulgado en D1 y las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 8 a 10 del anticuerpo anti-PD-1 reivindicado. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

Región variable de cadena pesada (VH)

		CDR-H1	CDR-H2	
D1_S13	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS	GFNIKDTYMH	WVQQAPGKGLEWMGR	IDPANGDRKY 60
SOLICITUD_S13	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS	GFNIKDTYMH	WVQQAPGKGLEWMGR	IDPANGDRKY 60
D1_S11	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GFNIKDTYMH	WVQQAPGKGLEWMGR	IDPANGDRKY 60
SOLICITUD_S11	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GFNIKDTYMH	WVQQAPGKGLEWMGR	IDPANGDRKY 60
D1_S12	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GFNIKDTYMH	WVQQAPGKGLEWMGR	IDPANGDRKY 60
SOLICITUD_S12	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GFNIKDTYMH	WVQQAPGKGLEWMGR	IDPANGDRKY 60

		CDR-H3		
D1_S13	DPKFQGRVTITADTSTD	TAYMELSSLRSED	AVYYCARSGPV	YYYGSSYVMDYWGQGTTV 120
SOLICITUD_S13	DPKFQGRVTITADTSTD	TAYMELSSLRSED	AVYYCARSGPV	YYYGSSYVMDYWGQGTTV 120
D1_S11	DPKFQGRVTITADTSTD	TAYMELSSLRSED	AVYYCARSGPV	YYYGSSYVMDYWGQGTTV 120
SOLICITUD_S11	DPKFQGRVTITADTSTD	TAYMELSSLRSED	AVYYCARSGPV	YYYGSSYVMDYWGQGTTV 120
D1_S12	DPKFQGRVTITADTSTN	TAYMELSSLRSED	AVYYCARSGPV	YYYGSSYVMDYWGQGTTV 120
SOLICITUD_S12	DPKFQGRVTITADTSTN	TAYMELSSLRSED	AVYYCARSGPV	YYYGSSYVMDYWGQGTTV 120

D1_S13	TVSS			124
SOLICITUD_S13	TVSS			124
D1_S11	TVSS			124
SOLICITUD_S11	TVSS			124
D1_S12	TVSS			124
SOLICITUD_S12	TVSS			124

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

1: D1_S13	100.00	100.00	99.19	99.19	98.39	98.39
2: SOLICITUD_S13	100.00	100.00	99.19	99.19	98.39	98.39
3: D1_S11	99.19	99.19	100.00	100.00	99.19	99.19
4: SOLICITUD_S11	99.19	99.19	100.00	100.00	99.19	99.19
5: D1_S12	98.39	98.39	99.19	99.19	100.00	100.00
6: SOLICITUD_S12	98.39	98.39	99.19	99.19	100.00	100.00

Alineamiento 2. Establecido entre las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 11 a 13 del anticuerpo anti-PD-1 divulgado en D1 y las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 11 a 13 del anticuerpo anti-PD-1 reivindicado. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el anticuerpo anti-PD-1 comprende una región Fc de IgG1 humana o una región Fc de IgG1 humana variante de IgG1-K322A (Pág. 10, líneas 1 a 5). En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 humana o una región Fc de IgG4 humana variante de IgG4P humana (Pág. 10, líneas 6 a 15). Aunado a lo anterior, se afirma que el anticuerpo anti-PD-1 fragmento de unión al antígeno de este, comprende adicionalmente una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS:36-40; y una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 (Pág. 11, líneas 3 a 8). En realizaciones particulares se menciona que el anticuerpo anti-Pd-1, o un fragmento de unión al antígeno de este, comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31; y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO:32 a 35 (Pág. 11, líneas 18 a 22 – Pág. 12, líneas 1 a 22).

Así mismo, el documento D1 divulga que el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno de este, cuando se une a PD-1, es un anticuerpo monoclonal humanizado, humano o quimérico (Pág. 28, líneas 21 a 24), que se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107 y S109 dentro de una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42 (Pág. 13, líneas 16 a 20). Además, se menciona que dicho anticuerpo (a) atenúa la actividad de linfocitos

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

T; y/o (b) regula por disminución la expresión de PD-1 en la superficie de linfocitos T (Pág. 19, líneas 1 a 12). Agregado a lo anterior, se indica que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un Fab, un Fab, un F(ab')₂, un Fv, un scFv, un dsFv, un diacuerpo, un triacuerpo o un tetracuerpo (Pág. 29, líneas 6 a 13).

También, el documento D1 divulga que el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno de este, cuando se une a PD-1 se conjuga a un agente, en donde este es un radioisótopo, un quelante de metal, una enzima, un compuesto fluorescente, un compuesto bioluminiscente o un compuesto quimioluminiscente (Pág. 29, líneas 15 a 19).

De igual manera, el documento D1 divulga que el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno de este, cuando se une a PD-1 se formula de forma volumétrica mediante un intercambio de amortiguador contra amortiguador (succinato 10 mM, pH 5.5, sacarosa al 9 %, PS20 al 0.05 %) (Pág. 476, líneas 1 a 12).

Finalmente, el documento D1 divulga las metodologías de producción de los anticuerpos anti-PD-1 o fragmentos de unión al antígeno de estos que comprende (a) cultivar una célula en un medio, donde la célula comprende uno o más polinucleótidos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, una cadena ligera o tanto una cadena pesada como una cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; (b) recolectar el medio; (c) someter el medio a una serie de etapas de purificación caracterizadas por (i) una cromatografía de afinidad; (ii) una inactivación viral; (iii) una cromatografía de intercambio de iones; (iv) una filtración viral; y (v) una ultrafiltración/diafiltración (Pág. 473 a 477).

Las reivindicaciones 2 a 74, 76 a 79, 81 a 85, 87, 88, 96 a 101 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

4.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 92 consiste en: “Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1, un amortiguador de sodio 10 mM (pH 5.2), sacarosa al 8,5 % (p/v) y polisorbato 80 al 0.005 % (p/v)” (Radicado N° NC2019/0010230 del 20 de septiembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Formulación farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 2, Párr. [0006]).	Formulación farmacéutica que comprende (Pág. 102, Reiv. 1).
Comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1.	Comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1 (Pág. 2, Párr. [0006]).	Comprende un anticuerpo anti-PDL1 (Pág. 102, Reiv. 1).
Un amortiguador de sodio 10 mM (pH 5.2).	Un amortiguador de citrato con una concentración de 10 mM (Pág. 4 y 5, Párr. [0016]). pH de 5.2 (Pág. 5, Párr. [0017]).	Un amortiguador de acetato de sodio en una concentración entre 15 mM a 25 mM (Pág. 102, Reiv. 1). pH entre 5.0 a 6.3 (Pág. 102, Reiv. 1).
Sacarosa al 8,5 % (p/v).	Sacarosa al 8,5 % (p/v). (Pág. 6 y 7, Párr. [0026]).	Sacarosa a una concentración entre 60mM a 240mM (Pág. 102, Reiv. 1).

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

Polisorbato 80 al 0.005 % (p/v).	Polisorbato 80 al 0.005 % (p/v) (Pág. 6, Párr. [0025]).	Polisorbato en una concentración de entre 0.005% a 0.06% (p/v) (Pág. 102, Reiv. 1).
----------------------------------	---	---

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 92 porque divulga una composición farmacéutica que comprende un primer anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión a antígeno de este (Pág. 2, Párr. [0006]). En algunas realizaciones, se indica que la composición puede comprender además uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un agente de carga, un agente estabilizante, un agente quelante, un tensioactivo, un agente amortiguador, un agente iónico y cualquier combinación de estos (Pág. 4, Párr. [0015]). En realizaciones particulares, se menciona que la composición farmacéutica se formula con uno o más de varios agentes amortiguadores que incluyen un tampón Tris-Cl, histidina, citrato o Tris-citrato a concentraciones que varían entre 5 mM a 50 mM (Pág. 4 y 5, Párr. [0016]). Además, la composición farmacéutica puede tener un pH en el intervalo entre 5 y 8 (Pág. 5, Párr. [0017]). Aunado a lo anterior, se afirma que el tensioactivo de la composición farmacéutica de la invención, se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 80 (PS80), polisorbato 20 (PS20) y cualquier combinación de los mismos (Pág. 5, Párr. [0021]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 92 y la composición farmacéutica divulgada de D2 consiste en que la formulación farmacéutica reclamada comprende un amortiguador de sodio.

No es posible evidenciar un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la reivindicación independiente no define el componente activo de la formulación farmacéutica, es decir el anticuerpo anti-PD-1, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 conocido en D2 con el fin de obtener una composición farmacéutica alternativa?

Sin embargo, el incluir un amortiguador de acetato en una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a una formulación farmacéutica acuosa estable que comprende un anticuerpo monoclonal anti-PDL1 en una concentración de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml, acetato de histidina o acetato de sodio en una concentración de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 25 mM, sacarosa en una concentración de aproximadamente 60 mM a aproximadamente 240 mM, polisorbato en una concentración de aproximadamente 0,005% (p/v) a aproximadamente 0,06% (p/v), y un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,3 (Ejemplo 1, Tabla 4 - Pág. 102, Reiv. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el amortiguador de acetato de sodio de la formulación farmacéutica del documento D3 en la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a PD-1 de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 92. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 93 a 95 tampoco cumplen con el requisito de nivel

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

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	CO NC2018/0003973	1 a 74, 76 a 79, 81 a 85, 87, 88, 96 a 101	Novedad
D2	WO2016168716	92 a 95	Nivel inventivo
D3	WO2015048520	92 a 95	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, 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° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0010230		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/024787		28 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29/03/2017				X					
20/09/2019						X			
Solicitante									
CELGENE CORPORATION									
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 101					
Palabras clave utilizadas				PD-1 binding proteins, antibodies bind to Programmed Death- 1 (PD-1), anti-PD-1, pharmaceutical formulation, SEQ ID NO: 8 a 13.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/18, C07K 16/28, A61K 39/395					
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)	
SIPI	CO NC2018/0003973	13/04/2018	1 a 74, 76 a 79, 81 a 85, 87, 88, 96 a 101	(Pág. 6, líneas 8 a 24 – Pág. 7, líneas 1 a 22). (Pág. 10, líneas 1 a 5). (Pág. 10, líneas 6 a 15). (Pág. 11, líneas 3 a 8). (Pág. 11, líneas 18 a 22 – Pág. 12, líneas 1 a 22). (Pág. 19, líneas 1 a 12). (Pág. 28, líneas 21 a 24). (Pág. 29, líneas 6 a 13). (Pág. 29, líneas 15 a 19). (Pág. 450, líneas 6 a 23 – Pág. 451, líneas 1 a 8 - Pág. 453, líneas 14 a 24). (Pág. 476, líneas 1 a 12). (Pág. 473 a 477).				X	
ISA/USPTO	WO2016168716	20/10/2016	92 a 95	(Pág. 2, Párr. [0006]). (Pág. 4 y 5, Párr. [0016]). pH de 5.2 (Pág. 5, Párr. [0017]). (Pág. 5, Párr. [0021]). (Pág. 6, Párr. [0025]). (Pág. 6 y 7, Párr. [0026]).				Y	
	WO2015048520	02/04/2015	92 a 95	(Ejemplo 1, Tabla 4 - Párr. [0026]). Pág. 102, Reiv. 1).				Y	
	US8900587	02/12/2014	-	-				A	
	US8008449	30/08/2011	-	-				A	
	WO2010040105	08/04/2010	-	-				A	
	US2011177074	21/07/2011	-	-				A	
WO2008047914	24/04/2008	-	-				A		

Oficio N° 17596 de 12 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010230

	WO2015103139	09/07/2015	-	-	A
EPO	WO2017058859	06/04/2017	-	-	X, P
	WO2018053405	22/03/2018	-	-	A, P
	WO2018053401	22/03/2018	-	-	X, P
	WO2011110621	15/09/2011	-	-	A
	US2015203579	23/07/2015	-	-	A
	EP1445264	11/08/2004	-	-	A
	Kasagi S. <i>et al.</i> , 2010.	01/03/2010	-	-	A
	STNext	US2017088618	30/03/2017	-	SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 31
WO2018053405		22/03/2018	-	SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 31	A, P
WO2018053401		22/03/2018	-	SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 31	A, P
The Lens	US20120100139	26/04/2012	-	SEQ ID NO: 225	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Kasagi S. <i>et al.</i> , 2010. Anti-Programmed Cell Death 1 Antibody Reduces CD4+PD-1+ T Cells and Relieves the Lupus-Like Nephritis of NZB/W F1 Mice. The Journal of Immunology, 20100301 American Association of Immunologists. Vol: 184, Nr: 5, Page(s): 2337 – 2347.			
(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: 06/10/2021					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					