

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0012356

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1)”

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2019/000178

RESPUESTA AL OFICIO No. 15459,
NOTIFICADO EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 2021
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 5 a 7, 18, 25, 26 y 28 a 30;
- se eliminan las expresiones “*alrededor de*” y “*aproximadamente*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- las nuevas Reivindicaciones 5 a 14 y 16 a 21, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8 a 17, 19 a 24 y 27, respectivamente
- la Reivindicación 1 se limita de acuerdo al alcance de la antigua Reivindicación 6;

- se corrigen las frases: “tres cadenas pesadas de CDR”, “en donde el anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación al antígeno de este que comprende” y “anti-DP1” por “tres CDR de cadena pesada” y “donde el anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo” y “anti-PD-1”; respectivamente;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 15 y 23 a 34 las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 10, 11, 18 a 21 y en las páginas 3 a 10 y 69 a 72 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 29 y 30 reclaman materia no patentable tal como usos y métodos de tratamiento;
- la Reivindicación 1 no es clara porque aunque describe una formulación conformada por varios componentes no describe la naturaleza de cada uno de los reactivos;
- las Reivindicaciones 2, 3 y 19 no son claras, porque contienen errores de redacción al mencionar “tres cadenas ligeras CDR”, “tres cadenas pesadas de CDR”, “en donde el anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación al antígeno de este que comprende” y “anti-DP1”;
- las expresiones “alrededor de” y “aproximadamente” presente en las Reivindicaciones 1, 6, 7, 8, 9, 10 a 15, 17 y 23 son imprecisas y no permiten establecer el alcance de la materia reclamada;
- la Reivindicación 16 reclama una formulación con un pH entre 5,8 s 6,3 pero es dependiente de la Reivindicación 5 la cual reclama un rango menor;
- la Reivindicación 28 no es clara porque define el anticuerpo anti-PD-1 en términos de resultados a alcanzar;
- la Reivindicación 25 no es clara porque no incluye la concentración del agente quelante DTPA;

- la Reivindicación 26 no es clara porque incluye la expresión “*está contenida en un vial de vidrio o dispositivo de inyección*”, lo cual no corresponde a una característica esencial de la formulación.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 5 a 7, 18, 25, 26 y 28 a 30. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas, quedan totalmente superadas, particularmente aquellas relacionadas a materia no patentable.

Sumado a lo anterior y siguiendo la amable sugerencia del Despacho se eliminaron las expresiones “*alrededor de*” y “*aproximadamente*” y se corrigieron los errores de redacción de las Reivindicaciones 2, 3 y 19, es decir las frases: “*tres cadenas pesadas de CDR*”, “*en donde el anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación al antígeno de este que comprende*” y “*anti-DP1*” se sustituyen por “*tres CDR de cadena pesada*” y “*donde el anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación al antígeno de este comprende*” y “*anti-DP-1*”; respectivamente.

ii) Ahora bien, en relación con las objeciones restantes, respetuosamente me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre la Reivindicación 1, la cual fue drásticamente limitada y ahora reclama una formulación que comprende las siguientes características particulares:

- (i) 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo;
- (ii) 8 mM a 12 mM de amortiguador de L-histidina;
- (iii) 6 % a 8 % en peso/volumen (p/v) de sacarosa;
- (iv) 0,01 % a 0,10 % (p/v) de polisorbato 80; y
- (v) 1 mM a 20 mM de L-metionina.

Así, la nueva Reivindicación 1 reclama una formulación, en donde cada uno de los componentes que la conforman se encuentran plenamente identificados por su naturaleza química y su concentración y además encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo. De esta manera, la materia reclamada corresponde a una generalización bastante razonable y muy restrictiva respecto de la materia reclamada originalmente, de tal forma que para cualquier persona medianamente versada en la materia resultan claros, restringidos y

comprensibles los límites de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que no se evidencian pruebas técnicas de una formulación que contenga los siguientes componentes: (i) un anticuerpo anti-TIGIT que comprenda CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDRs de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 concentración de 10 mg/mL a 200 mg/mL; (ii) un amortiguador L-histidina de 5 mM a 20mM; (iii) sacarosa de 6% a 8 %; (iv) PS-80 al 0,01 a 0,10 % y (v) L-metionina de 1 mM a 20 mM.

El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo únicamente presenta información sobre una formulación completamente definida en el Ejemplo 8, en donde dicha composición contiene: (i) un anticuerpo anti-TIGIT que comprenda CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDRs de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 a 50 mg/mL; (ii) un amortiguador L-histidina 10 mM, (iii) sacarosa 7%; (iv) PS-80 al 0,02 % y (v) L-metionina 10 mM (Págs. 83-105, ejs. 1 a 7) y (i) un anticuerpo anti-TIGIT que comprenda CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDRs de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 a 20 mg/mL; (ii) un anticuerpo anti-PD1 que comprenda CDRL1 de SEQ ID NO:1, CDRL2 de SEQ ID NO:2 y CDRL3 de SEQ ID NO:3 y tres CDRs de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO:6, CDRH2 de SEQ ID NO:7 y CDRH3 de SEQ ID NO:8 a 20 mg/mL; un amortiguador L-histidina 10 mM, sacarosa 7%, PS-80 al 0,02 % y L-metionina 10 mM.

b- En respuesta me permito respetuosamente señalar mi desacuerdo en tanto el Capítulo Descriptivo presenta información suficiente para que una persona medianamente

versada en la materia sea capaz de reproducir la invención aquí reclamada, particularmente porque no solo ejemplifica las formulaciones reclamadas (con varios tipos o concentraciones de anticuerpos, amortiguadores, tensioactivos, antioxidantes y pH), sino que también describe detalles de cada componente y sus concentraciones, por ejemplo, en la sección *Formulaciones* de las páginas 69 a 72.

Adicionalmente, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena señalar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría en la capacidad de reproducir y/o entender completamente la materia aquí reclamada sin necesidad de acudir a información adicional por fuera de la descrita en la presente solicitud.

Por todo lo anterior, considero que la objeción el Despacho en relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, y por lo tanto este cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes US2016/0304607 (D1) y US2016/0355589 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de punto de control inmune para el tratamiento del cáncer, buffer histidina, sucrosa, polisorbato 80 y un antioxidante, con el objetivo de obtener una composición más estable con una dosis fija, con la cual se mejore el tiempo de tratamiento y la carga administrada. Además D1 también divulga una formulación individual de ipilimumab (anti-CTLA4)/ nivolumab (anti-PD-1) en una relación 1:1, la estabilidad de una formulación ipilimumab (anti-CTLA4)/ nivolumab (anti-PD-1) 3:1, 1:1 y 1:3, nuevas formulaciones evaluando dos amortiguadores buffer citrato e histidina, diferentes pH, variando la concentración de sucrosa y de PS80 (Págs. 28-29, ej. 3, tablas 4 y 5), evaluación de la estabilidad de varias formulaciones, el porcentaje de monómeros, así como también los porcentajes de especies de alto peso molecular (HMW) y picos de elución tardía (especies de LMW) determinados por cromatografía de exclusión a

diferentes temperaturas 5° C, 25° C y 40° C , material particulado, agregación, fragmentación, pureza y perfil de variante de carga.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en el anticuerpo anti-TIGIT incluido en la formulación aquí reclamada. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que no se definen todas las características técnicas esenciales de la formulación reclamada. En consecuencia, no es posible asociar los datos presentados en el Capítulo Descriptivo con la materia reclamada.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿*Cómo modificar la composición conocida en el documento D1 con el fin de obtener una composición alternativa?*”

Sin embargo, el incluir el anticuerpo anti-TIGIT para obtener la formulación, ya está divulgado en D2, el cual hace referencia a un anticuerpo anti-TIGIT de región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 128 y una región variable de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 132, las cuales presentan 100 % de identidad respecto a las SEQ ID NO: 148 y 152 que contienen los CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y las tres CDRs de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 y formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT (18G10) con acetato de sodio 20 mM, 9% de sucrosa y pH 5,5.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-TIGIT de D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el pH de la composición se encuentra entre 5 a 8, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab, un amortiguador de histidina entre 5 mM y 50 mM, sucrosa entre 5 % y 10 %, polisorbato 80 entre 0,005% y 0,1 %, un antioxidante, proporciones de los anticuerpos ipilimumab/nivolumab 1:1, 3:1, 1:3, 1:2, 2:1, 1:10 y 10:1 y la adición de un agente quelante como DTPA.

b- i) En primer lugar, es importante reiterar que la Reivindicación 1 ahora reclama una formulación que comprende:

(i) 10 mg/ml a 200 mg/ml de un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación al antígeno de este;

- (ii) 8 mM a 12 mM de amortiguador de L-histidina;
- (iii) 6 % a 8 % en peso/volumen (p/v) de sacarosa;
- (iv) 0,01 % a 0,10 % (p/v) de polisorbato 80; y
- (v) 1 mM a 20 mM de L-metionina.

Es decir, la formulación está completamente definida por sus características técnicas esenciales dadas por las concentraciones y la naturaleza química de sus componentes.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito señalar que al momento de realizar el presente desarrollo era incierto e impredecible si una formulación que incluyera el anticuerpo anti-TIGIT reclamado pudiera ser estable, particularmente era incierto que la mezcla particular de dicho anticuerpo con los excipientes específicos fuera capaz de formar una formulación estable y que mantuviera la actividad anti-TIGIT del anticuerpo, lo anterior se demuestra en *Wang et al.*¹ en donde se hace una revisión bibliográfica de la estructura y la función de aproximadamente 23 anticuerpos aprobados en el mercado estadounidense y los mecanismos de inestabilidad física y química asociados a los mismos.

Además, como resultado de diferentes secuencias de aminoácidos, diferentes estructuras primarias y terciarias, y diferentes propiedades físico-químicas y coloidales, una persona medianamente versada en la materia que buscara desarrollar una formulación con un anticuerpo específico no podría haber utilizado de forma directa los datos de otras formulaciones (como especies de amortiguadores de pH, estabilizadores y tensioactivos), en donde incluso se incluyen anticuerpos diferentes, lo anterior se evidencia con mayor amplitud en *Webster*². Dado lo anterior, en la fecha de prioridad de la presente solicitud, los documentos citados por el Despacho no habrían guiado de forma directa y particular a la persona medianamente versada en la técnica con alguna expectativa de éxito real de desarrollar una formulación específica y puntual como la aquí reclamada.

Sumado a lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos inesperados, impredecibles y ventajosos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado. Particularmente el Capítulo Descriptivo señala que la formulación aquí reclamada resulta estable durante un período de al menos 18 meses

¹ Wang, Wei et al. "Antibody structure, instability, and formulation". *Journal of pharmaceutical sciences* vol. 96,1 (2007): 1-26. doi:10.1002/jps.20727

² Webster, S.. (2013). Predicting Long-Term Storage Stability of Therapeutic Proteins. *Pharmaceutical Technology Europe*. 25. 30-36.

a 5 °C cuando se evalúa en una serie de parámetros de calidad críticos, tales como la concentración de proteínas, la potencia biológica (según lo determinado por la enzima ensayo inmunoabsorbente ligado (ELISA)), pureza (determinada por cromatografía de exclusión por tamaño (UP-SEC) o electroforesis capilar con dodecilsulfato de sodio reductor o no reductor (CE-SDS)), variantes de carga (según lo determinado por Cromatografía de intercambio iónico de fase inversa (HP-IEX)) y turbidez (determinada por espectrofotometría UV/Vis), tal y como se evidencia en el ejemplo 7 (páginas 99 a 104) del Capítulo Descriptivo,

Así las cosas, y a la luz de los argumentos antes presentados, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Lo que no ocurre en el presente caso porque como ya se señaló, una persona medianamente versada en la materia no podría guiarse de forma directa y puntual de las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, para desarrollar la formulación aquí reclamada. Es más en el caso hipotético que dicha persona intentara desarrollar una formulación similar tendrá que realizar un exhaustivo protocolo de ensayos de estabilidad farmacotécnica en vida media natural y en vida media acelerada. Con lo cual es pertinente señalar que la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁴ (énfasis fuera del texto).

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁵. En el presente caso, ni D1 ni D2 enseñan o incluso sugieren una formulación de anticuerpo anti-TIGIT que comprenda L-metionina como antioxidante, por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado solo en las enseñanzas de dichos documentos motivación para incluir dicho componente en las composiciones de D1, mucho

³ Comunidad Andina de Naciones, *Manual Andino de Patentes.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad., sección 2.13.2

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

menos dicha persona tendría una expectativa razonable de éxito de que la formulación resultante tendría los resultados de estabilidad descritos en el Capítulo Descriptivo, y mencionados en el presente memorial

v) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las formulaciones aquí reclamadas, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quien concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las formulaciones de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁶ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente esta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de la formulación aquí reclamada, es obvia, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del

⁶ Manual Andino de Patentes, (2004)., *op. cit.*, . Sección 10.1, p. 76.

sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención, particularmente porque aunque D1 menciona los excipientes y D2 menciona las secuencias del anticuerpo, D2 **no** hace referencia a una formulación particular que comprenda todos y cada uno de los componentes reclamados de la formulación, ni existe ninguna enseñanza particular en D2 que motivaría a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares a las composiciones de D1 para obtener la formulación aquí reclamada.

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D1 y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de las formulaciones reclamadas en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, la mera y no relacionada mención de anticuerpos y excipientes en el arte previo, no guían inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la formulación con la estabilidad obtenida. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata las formulaciones compuestas aquí reclamados.

En conclusión, como se establece en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la formulación reclamada en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

iii) Establecido que la Reivindicación 1 posee nivel inventivo, vale la pena adicionar que la nueva Reivindicación 15 incluye la condición de que la formulación debe ser una “co-formulación”, la cual en la página 17 del Capítulo Descriptivo se define como:

““Coformulado” o “coformulación” como se usa en la presente se refiere al menos a dos anticuerpos diferentes o fragmentos de fijación al antígeno de estos que se formulan juntos y se almacenan como un producto combinado en un solo vial o recipiente (por ejemplo, un dispositivo de inyección) en lugar de formularse y almacenarse individualmente y luego mezclarse antes de la administración o administrarse por separado. En una forma de realización, la coformulación contiene dos anticuerpos diferentes o fragmentos de fijación al antígeno de estos.” (mi énfasis).

Destacándose así que la formulación reclamada en la Reivindicación 15 requiere una co-formulación que contenga dos anticuerpos diferentes o fragmentos de unión a antígeno de estos: el anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de unión a antígeno de este y el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno de este.

Con lo cual, de manera similar a lo establecido anteriormente, me permito afirmar que la persona medianamente versada en la materia entendería que era incierto e impredecible que dos anticuerpos diferentes pudieran permanecer estables en una misma co-formulación al momento en que se desarrolló la invención aquí reclamada. Por ejemplo, y como lo sabría el Despacho, la interacción de dos proteínas diferentes en una misma co-formulación tiende a crear agregados heterogéneos. Tal y como se explica en las páginas 401 y 402 en *Chauhan et al*⁷, en donde específicamente se señala:

“El desarrollo de productos co-formulados ha dado lugar a innovaciones tanto en su formulación como en su análisis, dada la complejidad adicional, mientras que quedan muchos desafíos por delante.

Las interacciones no nativas y la formación de agregados heterogéneos podrían ser obstáculos importantes al intentar co-formular dos o múltiples productos

⁷ Chauhan, Veeren M et al. “Advancements in the co-formulation of biologic therapeutics”. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* vol. 327 (2020): 397-405. doi:10.1016/j.jconrel.2020.08.013

biológicos para el almacenamiento a largo plazo. En el desarrollo de formulaciones de productos de agente único, las proteínas se estabilizan en las concentraciones de tampón y excipiente que evitan interacciones no deseadas entre proteínas. Sin embargo, para mezclar diferentes proteínas en solución, se puede producir una formulación de compromiso, de modo que cada componente de mezcla pueda desestabilizarse relativamente en comparación con sus formulaciones independientes. Esto es especialmente cierto en formulaciones en las que las proteínas de la mezcla tienen preferencias muy diferentes de pH, tipo de excipiente y fuerza iónica. Además, es un desafío predecir si una proteína en cada mezcla demostrará la misma estabilidad y cinética de degradación en comparación con su formulación de monoterapia.

Estos desafíos se complican aún más al considerar la interacción entre la proteína y los excipientes, así como el cambio en la viscosidad a la mayor concentración de proteína total combinada.” (mi traducción y mi énfasis).

Dado lo anterior, no existe ningún indicio en el arte previo citado que hubiera motivado o sugerido a la persona medianamente versada en la materia para desarrollar una co-formulación tal y como la aquí reclamada, con la estabilidad señalada en los ejemplos.

Además, la presente solicitud establece que ciertas co-formulaciones **estables** comprenden un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-PD-1. Particularmente en el Ejemplo 8 se señala que:

“La co-formulación de dos anticuerpos en una sola formulación es más conveniente para los pacientes y aumenta el cumplimiento de la dosis de los dos anticuerpos juntos. Se formuló un anticuerpo anti-TIGIT con los siguientes CDR: HCDR1 de SEQ ID NO: 108, HCDR2 de SEQ ID NO: 154, HCDR3 de SEQ ID NO: 110, LCDR1 de SEQ ID NO: 111, LCDR2 de SEQ ID NO: 112, y LCDR3 de SEQ ID NO: 113 en una cadena principal de IgG1 se co-formuló con pembrolizumab. En función de las interacciones proteína-proteína (mostradas abajo), se encontró que la co-formulación (mostrada abajo) era estable a través del pH 5,0-6,0. Por lo tanto, se eligió la co-formulación (P1T1) a pH 5,0, 5,5 y 6,0 y se colocó en estabilidad térmica adicional a 5 °C, 25 °C y 40°C junto con los dos controles (anticuerpo PD1 y anticuerpo anti-TIGIT).” (mi énfasis).

En conclusión, la formulación y la co-formulación reclamadas, no podrían haber sido predichas con base en los documentos citados ya que no existe una guía particular y específica para llegar a las mismas y obtener formulaciones y/o co-formulaciones estables y que mantengan la actividad de los anticuerpos presentes, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo citado por el Despacho.

5. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1)”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

6. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por concepto de Modificaciones Voluntarias;
- Pago por concepto de tres (3) reivindicaciones adicionales.