

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2019/0012353

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y COFORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y ANTICUERPOS ANTI-PD-1 QUE COMPRENDEN UN AMORTIGUADOR, UN AMINOÁCIDO Y/O UNA SAL”

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2019/000179

RESPUESTA AL OFICIO No. 15758, NOTIFICADO EL 06 DE OCTUBRE 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 de prórroga 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como modificaciones voluntarias el 19 de diciembre de 2019. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 54;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 1 a 9, las cuales encuentran soporte en la solicitud como se señala a continuación:
 - las nuevas Reivindicaciones 1 a 5 encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 21 a 24, 27, 28, 34 y 47, y en las páginas 33 (líneas 11 a 18), 34 (líneas 2 y 3) y 54 (líneas 30 y 31) del Capítulo Descriptivo;

- la nueva Reivindicación 6 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 22 y en las páginas 35 (líneas 4 a 10) y 53 (líneas 25 a 27) del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 7 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 29;
- la nueva Reivindicación 8 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 36, 41 y 45;
- la nueva Reivindicación 9 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 49.

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 reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho solicita modificar el título de la presente solicitud, de manera tal que refleje de manera concreta el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y en las reivindicaciones.

b- En respuesta a esta solicitud, y siguiendo la amable recomendación del Despacho, me permito modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

“FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y COFORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y ANTICUERPOS ANTI-PD-1 QUE COMPRENDEN UN AMORTIGUADOR, UN AMINOÁCIDO Y/O UNA SAL”.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a la claridad, concisión y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- El Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones que presentan el mismo alcance. El Despacho sugiere eliminar las reivindicaciones 3 a 9, 18 a 24, 26 a 28 y 43 a 51, dado que sus características ya habían sido mencionadas previamente en otras reivindicaciones;
- la Reivindicación 1 no es clara ya que el término "*alrededor de*" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 1 y 36 no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo, toda vez que reclaman composiciones que comprenden un "*anticuerpo anti-LAG3*" y un "*anticuerpo anti-PD1*", sin embargo, el Capítulo Descriptivo sólo ejemplifica

formulaciones que comprenden el anticuerpo anti-LAG3 (Ab6) de secuencias SEQ ID NO: 35 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 57 (cadena pesada); y el anticuerpo antiPD-1 (Pembrolizumab) de secuencias SEQ ID NO: 5 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 10 (cadena pesada). El Despacho sugiere restringir la materia reclamada a una generalización razonable de las formulaciones evaluadas en el Capítulo Descriptivo;

- las Reivindicaciones 32, 33, 52 y 53 se refieren únicamente a un porcentaje de monómero y a un porcentaje de variante ácida del anticuerpo anti-LAG3 tras someterse a determinadas condiciones de almacenamiento, los cuales son un resultado 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;
- la Reivindicación 30 presenta como característica técnica esencial de la invención la ventaja técnica: “*que se congela hasta al menos por debajo de -70°C*”, sin embargo, esta no se acepta como característica técnica de la composición ya que no define específicamente la estructura de la misma;
- la Reivindicación 54 no es clara porque el recipiente o dispositivo reclamado no se caracteriza por su forma y partes estructurales.

b- En respuesta a estas objeciones, me permito respetuosamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como indiqué en el primer punto de este memorial. Particularmente, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 54, por lo cual considero completamente superadas las objeciones frente a las mismas. En su lugar, se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 1 a 9, dirigidas a formulaciones de un anticuerpo anti-LAG3 y co-formulaciones de anticuerpos anti-LAG3 y anti-PD-1, en donde dichas formulaciones se encuentran debidamente caracterizadas tanto por sus ingredientes particulares, como por las concentraciones de los mismos. Asimismo, cabe resaltar que el alcance reclamado cuenta con el debido soporte en los Ejemplos 1 a 15 del Capítulo Descriptivo, los cuales demuestran no sólo la mejor forma de ejecutar la invención, sino también los efectos técnicos derivados de las características técnicas esenciales de las formulaciones reclamadas.

Por lo anterior, considero 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 versada en la materia no solamente comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada, sino

también reproducirla con base en la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico.

4. a- El Despacho afirma que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo a la luz de WO2016/028672 (D1) y WO2016/168716 (D2).

i) Particularmente, el Despacho afirma que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión al antígeno de éste, NaCl a 7,5 mM, sacarosa a 87 mM y fosfato de sodio o fosfato de potasio a pH de 7,4 o 7,3 para tratar o prevenir el cáncer.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que el anticuerpo anti-LAG3 está a una concentración de 5 a 300 mg/mL en la composición de la solicitud. No obstante, no se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, dado que en el Capítulo Descriptivo únicamente contiene ejemplos dirigidos a formulaciones que comprenden el anticuerpo (Ab6) anti-LAG3, de secuencias SEQ ID NO: 35 (cadena ligera) y SEQ ID NO: 57 (cadena pesada). Adicionalmente, las formulaciones divulgadas demuestran variaciones en la estabilidad dependiendo de los excipientes utilizados, de manera que el efecto estabilizante de los excipientes sobre la potencia y la estabilidad física o química solo es claro y consistente para la Formulación A divulgada en los Ejemplos 1 a 8.

Por lo tanto, el Despacho afirma que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una formulación alternativa?*

Sin embargo, la inclusión de un anticuerpo anti-LAG3 a una concentración de 5 a 300 mg/ml para obtener una composición ya está divulgado en D2, que se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un primer anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de éste, y un segundo anticuerpo anti-LAG 3 o un fragmento de unión al antígeno de este, el cual se encuentra a una concentración de 60 a 300 mg en la composición, en donde dichas formulaciones también incluyen agentes de carga como NaCl y agentes estabilizantes como arginina.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-LAG3 a una concentración de 60 a 300 mg de D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de manera obvia y evidente a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo antiLAG3 o el fragmento de unión al antígeno de éste comprende una inmunoglobulina de cadena ligera de SEQ ID NO: 138 y 210 y un dominio VL de SEQ ID NO: 450; equivalentes a las secuencias de aminoácidos de la solicitud SEQ ID NO: 35 y 37, respectivamente.

Igualmente, D1 enseña que la inmunoglobulina comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 116 y 462, cuyas secuencias de aminoácidos son las mismas a las SEQ ID NO: 57 y 58 de la solicitud, además, D1 refiere que la composición está en asociación con un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión de este, tal como pembrolizumab. Complementariamente, D2 enseña que la formulación comprende un buffer Tris-Cl, histidina, citrato o Tris-citrato en concentraciones de 5 a 50 Mm y uno o más componentes adicionales seleccionados de un agente de carga como NaCl, manitol, glicina, alanina, un agente estabilizante como sacarosa, trehalosa, arginina y un tensioactivo como polisorbato 20 o polisorbato 80.

Finalmente, el Despacho señala que las Reivindicaciones dependientes 2 a 29, 31 y 34 a 42 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición reclamada, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

ii) Con respecto a la Reivindicación 43, el Despacho indica que D1 es el arte previo más cercano a la materia reclamada, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión al antígeno de este, que contiene una región variable de cadena ligera con CDRL1 de SEQ ID NO: 38, CDRL2 de SEQ ID NO: 39, CDRL3 de SEQ ID NO: 40, y una región variable de cadena pesada con CDRH1 de SEQ ID NO: 33, CDRH2 de SEQ ID NO: 457, CDRH3 de SEQ ID NO: 35, cuyas secuencias de aminoácidos son iguales a las regiones CDRL1 de SEQ ID NO: 39, CDRL2 de SEQ ID NO: 40, CDRL3 de SEQ ID NO: 41, CDRH1 de SEQ ID NO: 42, CDRH2 de SEQ ID NO: 59 y CDRH3 de SEQ ID NO: 44 de la solicitud. Esta composición además puede incluir un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión al antígeno de este como el pembrolizumab, el cual tiene las mismas secuencias de aminoácidos de cadena ligera y pesada reclamadas en la solicitud, así como fosfato de sodio o fosfato de potasio a pH de 7.4 o 7.3, para tratar o prevenir el cáncer.

El Despacho señala que la diferencia entre la Reivindicación 43 y la composición divulgada de D1 consiste en que la composición de la solicitud incluye L-arginina entre 25 y 250 mM. El efecto que se logra al incluir a L-arginina entre 25 y 250 mM es obtener formulaciones estables durante 12 semanas de almacenamiento a 40 °C.

En vista de lo anterior, el Despacho indica que el problema técnico que pretende resolver la Reivindicación 43 es: *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener formulaciones estables durante 12 semanas de almacenamiento a 40 °C?*

Sin embargo, el incluir a la arginina para obtener formulaciones estables durante 12 semanas de almacenamiento a 40 °C, ya está divulgado en D2 que se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-LAG 3 o un fragmento de unión al antígeno de éste, y un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión al antígeno de este como pembrolizumab, las cuales pueden comprender agentes estabilizantes como arginina; en donde dichas formulaciones son estables a 40°C al menos por 3 meses.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el aminoácido arginina de D2 en la composición de D1, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 34.

Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo anti-LAG3 o el fragmento de unión al antígeno de este, comprende una inmunoglobulina de cadena ligera de SEQ ID NO: 138 y 210 y un dominio VL de SEQ ID NO: 450; equivalentes a las secuencias de aminoácidos de la solicitud SEQ ID NO: 35 y 37 respectivamente.

Igualmente, D1 enseña que la una inmunoglobulina comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 116 y 462, cuyas secuencias de aminoácidos son las mismas a las SEQ ID NO: 57 y 58 de la solicitud. Además, el anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab divulgado en D1, comprende todas las regiones de secuencias de aminoácidos, SED ID No: 9, 4, 10 y 5 reclamadas. Por su parte, D2 enseña que la formulación comprende un buffer Tris-Cl, histidina, citrato o Tris-citrato en concentraciones de 5 a 50 Mm, y uno o más componentes adicionales seleccionados de un agente de carga como NaCl, manitol, glicina, alanina, un agente estabilizante como sacarosa, trehalosa, arginina y un tensioactivo como polisorbato 20 o polisorbato 80.

Finalmente, el Despacho señala que las Reivindicaciones dependientes 44 a 51 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la composición de la Reivindicación 43, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En respuesta a este punto, nuevamente me permito llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 54. En su lugar, se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 1 a 9, en donde las Reivindicaciones 1 a 7 reclaman formulaciones de un anticuerpo anti-LAG3 con diferentes excipientes y concentraciones de los mismos, y las Reivindicaciones 8 y 9 reclaman una coformulación del anticuerpo anti-LAG3 y un anticuerpo anti-PD-1 con diferentes excipientes y concentraciones de los mismos.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1. Particularmente, D1 divulga anticuerpos anti-LAG3 y fragmentos de unión que se unen específicamente a LAG3, dispositivos de inyección que comprenden dichos anticuerpos o fragmentos, vacunas y composiciones que los comprenden. Este documento también proporciona métodos para tratar o prevenir el cáncer o infecciones usando tales composiciones.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

¹ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

En vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, me permito resaltar que las formulaciones reclamadas difieren de aquellas descritas en D1 en las concentraciones de anticuerpo empleadas como en sus excipientes. Particularmente, a diferencia de lo reportado en D1, en la presente solicitud se reclaman formulaciones con una concentración específica del anticuerpo (20 a 30 mg/mL en las Reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 9 y 20 a 200 mg/mL en la Reivindicación 6), así como un amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a concentraciones entre 3 a 30 mM a un pH de 5,0 a 6,5; polisorbato 20 o polisorbato 80 entre 0,05 y 1,0 mg/mL y L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma entre 40 y 150 mM.

Adicional a lo anterior, es importante resaltar que D1 solamente menciona de manera general composiciones de anticuerpos, pero **no** incluye ejemplo alguno sobre la preparación de composición/formulaciones. La formulación general que cita el Despacho no enseña ni sugiere la combinación de los excipientes de la formulación reclamada, ni tampoco las concentraciones de los mismos.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

Las características estructurales distintivas de las formulaciones reclamadas les confieren varios efectos técnicos ventajosos que no se derivan de manera obvia a partir de las enseñanzas generales de D1. Particularmente, los inventores descubrieron que la presencia de histidina, aspartato, glutamina, glicina, prolina, metionina, arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o cationes metálicos monovalentes, o una combinación de los mismos, aumentaba el parámetro de interacción de difusión (KD) o reducía la autointeracción, y mejoraba la solubilidad relativa (véase Ejemplo 8 del Capítulo Descriptivo). En presencia de estos excipientes, e incluso en condiciones de estrés de 50 °C, el cambio porcentual de las especies de alto peso molecular se ubicó dentro de rangos aceptables, y hubo un impacto mínimo en la estabilidad física del anticuerpo. La presente solicitud aporta datos experimentales sobre estos fenómenos para el anticuerpo anti-LAG3 en concentraciones de 20 a 200 mg/mL en formulaciones con diferentes concentraciones de NaCl, arginina, histidina, aspartato, glutamina, glicina, prolina, metionina y combinaciones de los mismos en los Ejemplos 9 a 10, 14 y 15, Tablas 3 a 5 y 9, y en las Figuras 12, 13, 15, 16, 18, 20, 24, 35 y 38 del Capítulo Descriptivo.

En cuanto a las concentraciones de arginina o NaCl que se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la Tabla 4 describe formulaciones con dichos componentes a concentraciones entre 40 a 150 mM, y las Figuras 12, 13 y 16 a 21 confirman

la estabilidad de dichas formulaciones mediante la determinación de la reducción de autointeracción, aumento de la estabilidad coloidal, y viscosidad y osmolalidad en rangos aceptables.

Con respecto a los estabilizadores y concentraciones de los mismos que se reclaman en las nuevas Reivindicaciones 1 a 6, las Tablas 6 y 9 describen formulaciones con estabilizadores como sacarosa o trehalosa entre 50 a 90 mg/mL; o sorbitol, PEG o glicerol entre 20 a 50 mg/mL, los cuales aumentan la estabilidad de las formulaciones al reducir el porcentaje de especies de alto peso molecular. Las Tablas 5 y 9 proporcionan formulaciones con aminoácidos alternativos como asparagina, glutamina, histidina, glicina, prolina, metionina o combinaciones de los mismos entre 20 a 70 mM, en donde dichas formulaciones presentan un porcentaje aceptable de especies de alto peso molecular, como lo demuestra la Figura 38 de la solicitud.

Adicionalmente, los resultados de los análisis de pH entre 5,3 y 6,4 en el Ejemplo 8 y en la Figura 14 de la solicitud demuestran que no hubo un cambio significativo en el porcentaje de especies de alto peso molecular. Además, la Tabla 7 describe formulaciones con polisorbato a concentraciones entre 0,05 mg/mL y 1,0 mg/mL, las cuales disminuyeron la turbidez de las formulaciones como se observa en la Figura 27. La Tabla 8 describe formulaciones con metionina entre 5 a 10 mM, las cuales redujeron el aumento de especies cargadas, como lo demuestra la Figura 32 de la solicitud.

Por último, vale la pena resaltar que los Ejemplos 1 a 13 y 15 describen formulaciones con diferentes combinaciones y concentraciones de los excipientes antes mencionados, las cuales permitieron mantener la estabilidad del anticuerpo anti-LAG3 a concentraciones de 25 mg/mL, 60 mg/mL (Ejemplo 9), 20 mg/mL (Ejemplo 15) y 200 mg/mL (Ejemplo 14).

En este punto, el Solicitante se permite resaltar que el desarrollo de formulaciones de anticuerpos es completamente impredecible. La secuencia y estructura particular de un anticuerpo puede afectar la degradación, oxidación, deaminación, etc. del mismo, lo cual puede representar un obstáculo importante durante el desarrollo de formulaciones de anticuerpos. De hecho, tal como establecen Wang² y Wang y colaboradores³ (Anexos 1 y 2, respectivamente), la inestabilidad física de los anticuerpos mediante la agregación de los mismos es el reto principal en la formulación de anticuerpos, dado que los agregados de

² Wang, W. 1999. Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceuticals*; 185: 129-188.

³ Wang, W. *et al.* 2007. Antibody Structure, Instability, and Formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(1): 1-20.

inmunoglobulinas pueden provocar problemas de inmunogenicidad. Esto es de especial relevancia en el presente caso, ya que el anticuerpo anti-LAG3 reclamado tiene un B22 negativo, lo cual demuestra la propiedad inherente de la molécula a autoasociarse.

Ahora bien, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el artículo de revisión de Daugherty y Mrsny⁴ (Anexo 3). Particularmente, en la página 690 de dicho documento, los autores indican lo siguiente:

“Si se examinan las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos basados en IgG1 que se encuentran actualmente aprobados como medicamentos, se evidencia claramente que solamente un pequeño segmento de estas proteínas es dramáticamente diferente el uno del otro, siendo estos los segmentos Fv involucrados en la unión al antígeno. Sin embargo, se debe señalar que también se presentan diferencias menores en las regiones conservadas. A priori, se puede asumir que, al encontrar una formulación estable para uno de estos anticuerpos utilizados como medicamentos, dicha formulación sería buena para la mayoría, sino para todos, los anticuerpos similares. Si esto se confirmara con la experiencia, no habría necesidad de una revisión como esta. En cambio, cada anticuerpo parece tener una personalidad única asociada a sus requerimientos de estabilidad; un fenómeno derivado del hecho que las pequeñas diferencias entre estos anticuerpos se concentran en los aminoácidos expuestos a la superficie, los cuales determinan la especificidad al antígeno. Así, la superficie interfacial de cada anticuerpo empleado como medicamento es única y por tanto requiere de la formulación de componentes específicos para proporcionar máxima estabilidad y retención de la actividad”. (Mi traducción) (Énfasis añadido)

D1 divulga la generación de anticuerpos anti-LAG3 y menciona de manera general composiciones de anticuerpos, pero **no** incluye ejemplo alguno sobre la preparación de composición/formulaciones. La formulación general de D1 que cita el Despacho no enseña ni sugiere la combinación de los excipientes de la formulación reclamada, ni tampoco las concentraciones de los mismos.

En este orden de ideas, y teniendo en cuenta lo señalado en el Anexo 3, es claro que D1 no conduciría de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener las formulaciones reclamadas con todas sus características técnicas particulares, ni mucho menos le permitiría predecir de manera razonable los efectos técnicos que se derivan

⁴ Daugherty, A.L. & Mrsny, R.J. 2006. Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics. Advanced Drug Delivery Reviews; 58: 686-706.

de dichas características, tal como se evidencia en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

D. Deducir el problema técnico a solucionar

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo *modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?*”⁵. Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP), “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente”⁶ (Énfasis añadido).

En este caso, y teniendo en cuenta los efectos técnicos señalados anteriormente, el problema técnico a resolver se puede definir de la siguiente forma: *¿Cómo proporcionar formulaciones del anticuerpo anti-LAG3 con una estabilidad mejorada?*

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

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”⁷ (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

El Despacho afirma que la combinación de enseñanzas de D1 y D2 le permitiría a la persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia y evidente a las formulaciones reclamadas. Al respecto, vale la pena señalar que D2 divulga composiciones de un primer

⁵ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁶ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 10.2.1.

⁷ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 133-134.

anticuerpo anti-PD-1 con un segundo anticuerpo que se selecciona entre anticuerpos anti-CD137, anti-CTLA4, anti-KIR, anti-LAG3, anti-GITR, anti-TGFp, anti-IL-10, anti-B7-H4, anti-Fas, anti-CXCR4, anti-mesotelina, anti-CD27 y anti-CD73 o combinaciones de los mismos. Asimismo, D2 menciona varios excipientes sin especificar las concentraciones particulares que se reclaman en las reivindicaciones. Adicionalmente, todas las composiciones ejemplificadas en D2 son formulaciones de los anticuerpos Nivolumab (anti-PD-1) en combinación con Ipilimumab (anti-CTLA-4), las cuales presentan secuencias de aminoácidos distintas a las referidas en la presente solicitud. En otras palabras, D2 no proporciona evidencia experimental sobre formulaciones que contengan los anticuerpos de la presente invención, ni que comprendan todos los excipientes descritos y evaluados en el Capítulo Descriptivo.

En este sentido, y contrario a las conclusiones del Despacho, las enseñanzas de D2, individualmente o en combinación con lo divulgado en D1, no conducirían de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a preparar las formulaciones de anticuerpo anti-LAG3 de la presente invención, ni tampoco a esperar los efectos técnicos asociados a las mismas.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, me permito dirigir la atención del Despacho nuevamente al MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, las formulaciones de anticuerpo reclamadas) tienen 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 previo**⁸. De manera similar, 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***”⁹ (énfasis fuera del texto).

En este caso, tal como se demostró anteriormente, las enseñanzas de D1 y D2 (individualmente o en combinación) no habrían guiado de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener las formulaciones de anticuerpo de la

⁸ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 10.8.1.

⁹ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2. Página 130.

presente invención con todas sus características técnicas esenciales, ni mucho menos le permitirían predecir de manera razonable que dichas características técnicas conducirían a obtener formulaciones con los efectos técnicos descritos en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. 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;
- Anexo 1 - Wang (1999);
- Anexo 2 - Wang *et al* (2007);
- Anexo 3 - Daugherty & Mrsny (2006);
- Pago por concepto de modificaciones voluntarias;
- Pago por concepto de examen adicional.