

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Señor(a)
MERCK SHARP & DOHME CORP.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y COFORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y ANTICUERPOS ANTI-PD-1”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/030468
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de mayo de 2018.
PRIORIDAD: US, 62/500,330, 2 de mayo 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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 15 de febrero de 2022, bajo el número NC2019/0012353, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 9 del radicado N° NC2019/0012353 del 15 de febrero de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formulaciones estables de anticuerpos terapéuticos, tales como anticuerpos que se fijan a LAG3 humana, así como coformulaciones estables de un anticuerpo anti-LAG3 y un anticuerpo anti-PD-1.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-LAG3 de secuencias SEQ ID NO: 35 y 57 de cadena ligera y pesada respectivamente; opcionalmente sacarosa, trehalosa, glicerol, sorbitol, PEG400, L-glutamina, L-glicina, L-prolina o L-metionina; polisorbato 80 o polisorbato 20; un amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5 a 6.5; y L-arginina o su sal, o cloruro de sodio; las cuales además pueden contener un anticuerpo anti-PD1 de secuencias SEQ ID NO: 5 y 10 de cadena ligera y pesada respectivamente.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

Oficio N° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

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

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0012353 el 15 de febrero de 2022, solicitó la modificación del título a: "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", la cual no se acepta porque el alcance de la solicitud se restringió al definir los componentes de la formulación. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: "FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y COFORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y ANTI-PD1 QUE COMPRENDEN UN POLISORBATO, UN AMORTIGUADOR, L-ARGININA O CLORURO DE SODIO Y OPCIONALMENTE UN AZÚCAR, POLIOL O AMINOÁCIDO".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es claro, ya que presenta 8 reivindicaciones independientes, donde en cada una de éstas se reclama un elemento diferente de la invención. Lo anterior se fundamenta en que el capítulo descriptivo ilustra que todos los elementos de las reivindicaciones independientes hacen parte de la misma invención, que es una formulación que comprende: 20 a 200 mg/ml de un anticuerpo antiLAG-3, 0.05 a 1 mg/ml de polisorbato 80 o polisorbato 20, 1 a 30 mM de un amortiguador seleccionado de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5 a 6.5, de 40 a 150 mM de L-arginina, su sal o cloruro de sodio, y opcionalmente 50 a 90 mg/ml de un azúcar seleccionado de sacarosa o trehalosa, o 20 a 50 mg/ml de un poliol seleccionado de glicerol, sorbitol o PEG400, o 20 a 50 mM de un aminoácido seleccionado de L-glutamina, L-glicina, L-prolina o L-metionina. De acuerdo con lo anterior, el solicitante debe replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que en la reivindicación independiente se incluyan todas las características esenciales de la invención que el solicitante desea proteger, y en las reivindicaciones dependientes se describan características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes se distinguen porque en su preámbulo hacen referencia a alguna reivindicación que la precede.
- La reivindicación 6 no está debidamente sustentada, comoquiera que la solicitud solo evidencia que la sacarosa o la trehalosa se encuentran a concentraciones de 50 a 90 mg/ml (pág. 76). Se sugiere modificar el rango de estos azúcares, entre el 50 y 90 mg/ml.
- La reivindicación 9 no es clara, dado que el término: "*alrededor de*", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere retirarlo.
- La reivindicación 9 no es clara, porque reclama una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 u 8, que comprende además 5 a 15 mM de L-metionina. No obstante, la reivindicación 3 ya reclamaba que la formulación comprendía de 20 a 50 mM de metionina, por lo tanto, el rango de 5 a 15 mM de la reivindicación 9 no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 3, de la cual depende. Se sugiere retirar la dependencia de la reivindicación 3, teniendo en cuenta las observaciones previas.



Oficio N° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de mayo de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones del Capítulo Reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“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.”*

Sobre lo anterior, esta Oficina encuentra adecuadas las modificaciones realizadas por el solicitante, no obstante, se sugiere que el capítulo reivindicatorio se replantee en términos de una única reivindicación independiente, en lugar de las 8 reivindicaciones independientes presentes, ya que todos los elementos de las reivindicaciones independientes hacen parte de la misma invención, que es una formulación que comprende: 20 a 200 mg/ml de un anticuerpo antiLAG-3, 0.05 a 1 mg/ml de polisorbato 80 o polisorbato 20, 1 a 30 mM de un amortiguador seleccionado de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5 a 6.5, de 40 a 150 mM de L-arginina, su sal o cloruro de sodio; y opcionalmente 50 a 90 mg/ml de un azúcar seleccionado de sacarosa o trehalosa, o 20 a 50 mg/ml de un poliol seleccionado de glicerol, sorbitol o PEG400, o 20 a 50 mM de un aminoácido seleccionado de L-glutamina, L-glicina, L-prolina o L-metionina. Además, la forma en cómo se redactaron las reivindicaciones resta claridad al capítulo reivindicatorio, por lo tanto, se sugiere al solicitante modificar el capítulo a una reivindicación independiente en la que se incluyan todas las características esenciales de la invención que el solicitante desea proteger, y que en las reivindicaciones dependientes se reclamen las características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante afirma 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 (...) 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 (...) 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*



Oficio N° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

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 (..) 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)”

El solicitante también menciona que “D2 divulga composiciones de un primer 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”.

Esta Oficina asiste la razón al solicitante en que D1 no sugiere la invención de la solicitud tal y como se encuentra reivindicada, comoquiera que no ilustra, ni evidencia la formulación y preparación de una composición de un anticuerpo anti-LAG3 de SEQ No 35 de cadena ligera y SEQ No 57 de cadena pesada, a las concentraciones y con todos los excipientes reclamados, tales como los estabilizantes de polisorbato, azúcares, polioles o aminoácidos, los cuales demostraron mejorar la estabilidad del anticuerpo anti-LAG3 tras ser sometidas a ciclos de choque térmico, en términos de solubilidad relativa (segundo coeficiente viral), turbidez, porcentajes del pico principal, variantes de carga, y especies de alto y bajo peso molecular. Además, se observa que el alcance de la solicitud fue restringido, y que como consecuencia de ello, las formulaciones reclamadas encuentran pleno sustento en el capítulo descriptivo.

Por otro lado, se encuentra que D2 tampoco sugiere las formulaciones reclamadas, dado que no comprende los excipientes específicos, ni combinaciones particulares de un anticuerpo antiPD-1 con anti-LAG3 de SEQ No 35 de cadena ligera y SEQ No 57 de cadena pesada, por lo tanto, las composiciones de la solicitud no son obvias en vista de los documentos D1 y D2.

Con base en lo previamente descrito, se sugiere al solicitante realizar las modificaciones requeridas en el numeral 3.2 sobre el capítulo reivindicatorio.

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



Oficio N° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

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° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0012353		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/030468		1 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
02/05/2017				x					
Solicitante									
MERCK SHARP & DOHME CORP.									
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 9
Palabras clave utilizadas	SEQ 35 SEQ 57 ANTI-LAG3 antibodies Composition OR formulation Sucrose OR trehalose OR glycerol OR sorbitol OR polyethylene glycol OR glycine OR proline OR methionine OR arginine Polysorbate L-histidine OR acetate OR citrate Arginine OR NaCl ANTI-PD-1 SEQ 10 SEQ 5
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, C07K 16/00, C07K 16/28, C07K 16/46, C07K 19/00, C12P 21/08
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US2015290325	15/10/2015	-	-	A
	US2014234296	21/08/2014	-	-	A
	US2016090419	31/03/2016	-	-	A
	US2017051039	23/02/2017	-	-	A
	US2016166685	16/06/2016	-	-	A
	US2017097333	06/04/2017	-	-	A
EPO	WO2016200782	15/12/2016	-	-	A
The Lens/ISA	WO2016028672	25/02/2016	-	-	A
The Lens	US20170097333	06/04/2017	-	-	A
	US20170051061	23/02/2017	-	-	A
	WO2015179435	26/11/2015	-	-	A

Oficio N° 6986 de 10 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Derwent	WO2017019846	02/02/2017	-	-	A
	WO2015200119	30/12/2015	-	-	A
	US20160159905	09/06/2016	-	-	A
	WO2015138920	17/09/2015	-	-	A
Espacenet	TW201709930	16/03/2017	-	-	A
	CA3000209	13/04/2017	-	-	A
	WO2016049385	31/03/2016	-	-	A
Google Académico	US20160304607	20/10/2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 25/04/2022					