

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Señor
MERCK SHARP & DOHME CORP.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“FORMULACIONES ESTABLES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1) Y MÉTODOS PARA SU USO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/030516

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de mayo de 2018.

PRIORIDAD: US 62/500,278 02 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 22 de diciembre de 2021, bajo el número NC2019/0012356, 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 33 del radicado N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formulaciones estables de anticuerpos anti-TIGIT para el tratamiento de diversos tipos de cáncer y enfermedades infecciosas, que no se degraden al ser almacenadas en refrigeración, así como de formulaciones estables de anticuerpos anti-TIGIT con anticuerpos anti-PD- 1 humana.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación que comprende: (i) 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno; (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 y en algunas formulaciones además comprende 10mg/ml a 200mg/ml de anticuerpo anti-PD1.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: *“FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1)”*.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 15 no son concisas, porque describen una formulación conformada por *“un anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo”* (reiv. 1 y 15) y *“anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de fijación a antígeno del mismo”* (reiv. 15) sin embargo, no están caracterizando el anticuerpo por sus características esenciales y no definen cuál es la estructura precisa de los anticuerpos. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y contener las características técnicas esenciales, por tanto, se recomienda definir los anticuerpos con su respectiva secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO.) de las regiones variables de cadena pesada y ligera o mediante sus CDR's de unión al antígeno.
- La reivindicación 15 no es clara, porque contiene el error tipográfico *“sufractante”*. Se sugiere corregir por *“surfactante”*.
- La reivindicación 31 no es clara, ya que la expresión *“donde la formulación es una formulación líquida, la formulación está congelada al menos debajo de -70°C, o la formulación es una solución reconstituida de una formulación liofilizada”* define la composición de acuerdo a. en términos de resultados a alcanzar. Sin embargo, esta información no corresponde a características técnicas de la invención. Se sugiere caracterizar la formulación en términos de los componentes y las proporciones de cada uno estos.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 02 de mayo de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2016/0304607	““Compositions comprising a combination of an anti-PD-1 antibody and another antibody”	20 de octubre de 2016
D2	US2016/0355589	“Anti-TIGIT Antibodies”	08 de diciembre de 2016
D3	EP3117837	“Antibody and protein formulations”	18 de enero de 2017

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

D1¹ divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de punto de control inmune entre 60 mg y 300 mg (Pág. 1, párr. [0004], pág. 17, párr. [0149]), buffer histidina, sucrosa, polisorbato 80 y un antioxidante (Pág. 1, párr. [0008], pág. 2, párrs. [0011-0023], pág. 15, párr. [0141]).

D2² divulga 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 (Pág. 7, párr. [0022]).

D3³ proporciona formulaciones de anticuerpos y otras proteínas libres de sal que son sustancialmente isoosmóticas y de baja viscosidad. También se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando las formulaciones descritas (resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una formulación que comprende: (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” (Radicado N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021).

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

Características esenciales	D2	D3
formulación que comprende:	composición que comprende (Pág. 52, párr. [0420], pág. 133, reiv. 18)	Formulación (pág. 9, tabla 1):
10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo	Un anticuerpo anti-TIGIT (Pág. 1, párr. [0007])	20 mg/mL, 50 mg/mL o 100 mg/mL de anticuerpo anti- TFPI (pág. 9, tabla 1)
8 mM a 12 mM de amortiguador de L-histidina	Acetato de aluminio 20 mM (Pág. 52, párr. [0424])	10 mM de histidina (pág. 9, tabla 1)
6 % a 8 % (p/v) de sacarosa	sacarosa al 7% (Pág. 52, párr. [0424])	234 mM (8%) de sacarosa (pág. 9, tabla 1)
0,01 % a 0,10 % (p/v) de polisorbato 80	---	100 ppm (0.01%) de Tween 80 (pág. 9, tabla 1)
1 mM a 20 mM de L-metionina	---	10 mM de Metionina (pág. 11, tabla 9)

D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación que comprende un anticuerpo monoclonal de 20 mg/mL a 150 mg/mL (pág. 5, párr. [0030]) 10 mM de histidina, 234 mM (8%) de sacarosa, 100 ppm (0.01%) de Tween 80, 10 mM de metionina a pH entre 5,5 a 6,0 (págs. 9 a 11, tabla 9) para proveer formulaciones con altas concentraciones de anticuerpos de sin el problema de una agregación de proteínas en pequeños volúmenes para facilitar la administración que sean susceptibles de liofilización para mejorar la estabilidad de la proteína en condiciones de almacenamiento prolongado (pág. 2, párr. [0007]), las cuales demuestran ser estables por 3 meses a 5°C y 40°C (tablas 4 a 7).

¹<https://patents.google.com/patent/US20160304607>.
²https://www.lens.org/images/patent/US/20160355589/A1/US_2016_0355589_A1.pdf.
³<https://patentimages.storage.googleapis.com/f3/13/f3/91f9ffb8d0682f/EP3117837A1.pdf>

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D3 consiste en la presencia del anticuerpo anti-TIGIT.

El efecto que se logra al incluir anticuerpo anti-TIGIT es tratar enfermedades tales como el cáncer y enfermedades infecciosas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocido en D3 con el fin de incorporar un anticuerpo anti-TIGIT para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas?

Sin embargo, el incluir el anticuerpo anti-TIGIT para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas, ya está divulgado en D2 que se refiere a incluir el anticuerpo anti-TIGIT para obtener la formulación, específicamente 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 (Pág. 7, párr. [0022]), 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 los 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 (ver alineamientos 1 y 2) y formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT (18G10) con acetato de sodio 20 mM, 7% de sacarosa y pH 5,5 (Pág. 52, párr. [0424]), útil para tratar cáncer y enfermedades infecciosas (pág. 1, párr. [0002]).

Alineamiento 1. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 128 divulgada en D2 y la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 148 reivindicada, obtenidos a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2018204405_148      EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY      60
US20160355589A1_128  EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY      60
*****

WO2018204405_148      AQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTITVTVSS      119
US20160355589A1_128  AQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTITVTVSS      119
*****

#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#

      1: WO2018204405_148      100.00  100.00
      2: US20160355589A1_128  100.00  100.00
```

Alineamiento 2. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 132 divulgada en D2 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 152 reivindicada, obtenido a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2018204405_148      EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY      60
US20160355589A1_128  EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY      60
*****

WO2018204405_148      AQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTITVTVSS      119
US20160355589A1_128  AQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTITVTVSS      119
*****

#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#

      1: WO2018204405_148      100.00   100.00
      2: US20160355589A1_128  100.00   100.00
```

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-TIGIT de D2 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende un dominio constante de cadena pesada humana IgG1 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:86 el cual es 100% idéntico a la SEQ ID NO:291 de la solicitud, un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56, la cual es 100% idéntica a la SEQ ID NO:293 de la solicitud; o un dominio constante de cadena pesada humana IgG4 que comprende la secuencia SEQ ID NO: 55 la cual es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 292 de la solicitud (pág. 12, párr. [0051]; pág. 13 párr. [0052] a [0055]).

Solicitud	D2
Dominio constante de la cadena pesada-IgG1 SEQ ID NO:291 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Dominio constante de la cadena pesada-IgG1. SEQ ID NO: 86 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (pág. 62, tabla 4)
Dominio constante de cadena ligera kappa SEQ ID NO: 293 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	Dominio constante de cadena ligera kappa SEQ ID NO: 56 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (pág. 60, tabla 4)
Dominio constante de la cadena pesada-IgG4. SEQ ID NO: 292 TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY	Dominio constante de la cadena pesada-IgG4. SEQ ID NO: 55 TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK	KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (pág. 60, tabla 4)
--	--

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 15 consiste en: “Una formulación que comprende: (i) 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo; (ii) 5 mM a 20 mM de amortiguador; (iii) 6 % a 8 % en peso/volumen (p/v) de azúcar no reductor; (iv) 0,01 % a 0,10 % (p/v) de surfactante no iónico; (v) 1 mM a 20 mM de antioxidante; y (vi) 10mg/ml a 200mg/ml de anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de fijación a antígeno del mismo, en donde la formulación es una co-formulación” (Radicado N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
formulación que comprende:	formulación (pág. 9, tabla 1):	composición que comprende (Pág. 52, párr. [0420], pág. 133, reiv. 18)
10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo	---	Un anticuerpo anti-TIGIT (Pág. 1, párr. [0007])
5 mM a 20 mM de amortiguador	amortiguador entre 5 mM y 50mM (Pág. 18, párr. [0160])	Acetato de aluminio 20 mM (Pág. 52, párr. [0424])
6 % a 8 % (p/v) de azúcar no reductor	Sucrosa entre 5 % y 10 % (Pág. 19, párr. [0168])	sacarosa al 7% (Pág. 52, párr. [0424])
0,01 % a 0,10 % (p/v) de surfactante no iónico	Polisorbato 80 entre 0,005 % y 0,19 (Pág. 19, párr. [0167])	---
1 mM a 20 mM de antioxidante	Un antioxidante (Pág. 15, párr. [0141])	---
10mg/ml a 200mg/ml de anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de fijación a antígeno del mismo	Anticuerpo PD1 nivolumab o pembrolizumab de 60mg a 200mg (reiv. 3 y 5)	Anticuerpo PD-1 (reiv. 19) pembrolizumab (reiv. 20)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de punto de control inmune para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, párr. [0004-0006]), buffer histidina, sucrosa, polisorbato 80 y un antioxidante (Pág. 1, párr. [0008], pág. 2, párrs. [0011-0023], pág. 15, párr. [0141]) 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 (Pág. 6, párr. [0065]). Este documento también divulga una formulación individual de ipilimumab (anti-CTLA4)/ nivolumab (anti-PD-1) en una relación 1:1 (Págs. 25-26, ej. 1, tablas 1 y 2), la estabilidad de una formulación ipilimumab (anti-CTLA4)/ nivolumab (anti-PD-1) 3:1, 1:1 y 1:3 (Págs. 26-28, ej. 2, tabla 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 (Págs. 30-31, ej. 5, tabla 6), 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 (Págs. 31-33,

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

ej. 6, tablas 8-12), material particulado, agregación, fragmentación, pureza y perfil de variante de carga (Págs. 35-36, ej. 6, tablas. 21-23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en el anticuerpo anti-TIGIT incorporado en la composición.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación no define todas las características técnicas esenciales de la formulación reclamada. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida D1 con el fin de obtener una composición alternativa

Sin embargo, el incluir el anticuerpo anti-TIGT para obtener la formulación, ya está divulgado en D2 que se refiere 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 (Pág. 7, párr. [0022]), 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 los 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 (ver alineamientos 1 y 2) y formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT (18G10) con acetato de sodio 20 mM, 9% de sucrosa y pH 5,5 (Pág. 52, párr. [0424]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-TIGT 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 (Pág. 2, párr. [0019]), el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab (Pág. 1, párr. [0009]), un amortiguador de histidina entre 5 mM y 50 mM (Pág. 2, párr. [0018], pág. 18, párr. [0160]), sucrosa entre 5 % y 10 % (Pág. 19, párr. [0168]), polisorbato 80 entre 0,005 % y 0,1 % (Pág. 19, párr. [0167]), un antioxidante (Pág. 15, párr. [0141]), donde las proporciones de los anticuerpos ipilimumab/nivolumab son 1:1, 3:1, 1:3, 1:2, 2:1, 1:10 y 10:1 (Pág. 2, párr. [0013], pág. 25, tabla 1, pág. 27, tabla 3) y la formulación también comprende la adición de un agente quelante (Pág. 2, párr. [0022]).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	US2016/0304607	15 a 31	Nivel Inventivo
D2	US2016/0355589	1 a 31	Nivel inventivo
D3	EP3117837	1 a 14	Nivel inventivo

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado en el cual “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 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”, afirma 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”

Esta Oficina aclara que se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de diciembre de 2021, bajo el número NC2019/0012356, sin embargo, aunque se delimita la reivindicación 1, esta aun carece de concisión ya que no precisa la configuración precisa del anticuerpo TIGIT de la invención, se recomienda definir los anticuerpos con su respectiva secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO.) de las regiones variables de cadena pesada y ligera o mediante sus CDR's de unión al antígeno, así mismo, de acuerdo al ítem 3.2 del presente examen de patentabilidad las reivindicaciones 1, 15, 21 y 31 aún carecen de concisión.

Argumentos respecto al capítulo descriptivo

El solicitante sostiene que “el Capítulo Descriptivo presenta información suficiente para que una persona medianamente versada en la materia sea capaz de reproducir la invención aquí reclamada, particularmente (...) en la sección Formulaciones de las páginas 69 a 72” sigue afirmando que “los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible”.

Esta Oficina aclara que, al respecto, al solicitante le asiste la razón y por tanto se considera superada dicha objeción.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante reitera que “...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)” hace énfasis en los efectos técnicos de dicha formulación “Particularmente el Capítulo Descriptivo señala que la formulación aquí reclamada resulta estable durante un período de al menos 18 meses a 5 °C cuando se evalúa en una serie de parámetros de calidad críticos”, continua afirmando que “ni D1 ni D2 enseñan o incluso sugieren una formulación de anticuerpo anti-TIGIT que comprenda



Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

L-metionina como antioxidante, por lo tanto, (...) 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”, continua sosteniendo que “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 (...) simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de las formulaciones reclamadas en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo. (...) no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata las formulaciones compuestos aquí reclamados.

Se aclara que, de acuerdo con el capítulo reivindicatorio modificado, D1 no afecta el nivel inventivo de la reivindicación 1 sin embargo D3 no solo indica los componentes y proporciones de histidina, sacarosa, polisorbato 80 y metionina, sino que también indica que dichas formulaciones en su forma líquida y liofilizada demuestran ser estables por 3 meses a 5°C y 40°C (tablas 4 a 7) y junto con D2 afecta el nivel inventivo de la solicitud. Por otra parte, tanto D1 como D3 afectan el nivel inventivo de la reivindicación 15, dado que en dicha reivindicación no se encuentran especificados los componentes que conllevan al efecto mencionado por el solicitante, es decir no especifica cual amortiguador, azúcar no reductor, surfactante no iónico y antioxidante conllevan a una mayor estabilidad de los anticuerpos, así mismo también se aclara que D2 si divulga que la composición que comprende un anticuerpo TIGIT también comprende un anticuerpo PD-1 que es pembrolizumab (reivs. 19 y 20).

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° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0012356		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/030516		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 33
Palabras clave utilizadas	Formulations and anti-TIGIT and anti-PD1and buffer or histidine and non-reducing sugar or sucrose, non-ionic surfactant or polysorbate 80, anti-oxidant or methionine.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, A61K 39/395, A61P 31/12, A61P 35/00
	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⁾
SIPI	NC2019/0012143	30/10/2019	-	-	A
ISA Lens Patbase	US2016/0355589	08/12/2016	1 a 31	Pág. 1, párr. [0007]), Pág. 7, párr. [0022]), pág. 12, párr. [0051]; pág. 13 párr. [0052] a [0055]Pág. 52, párr. [0424], Pág. 133, reiv. 18, reivs 19 y 20.	Y
SNTNext	WO2017/059095	06/04/2017	-	-	A
	WO2017/053748	30/03/2017	-	-	A
Google patents	EP3117837	18/01/2017	1 a 14	pág. 2, párr. [0007], pág. 5, párr. [0030], págs. 9 a 11, tabla 9, tablas 4 a 7	Y
EPO	WO2012/135408	04/10/2012	-	-	A
	Wang W, et al.,J Pharm Sci	01/01/2007	-	-	A
	Warne W, N, European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics	13/03/2011	-	-	A
Patbase	WO2017/030823	23/02/2017	-	-	A
	WO2016/118654	28/07/2016	-	-	A
	WO2017/040864	09/03/2017	-	-	A

Oficio N° 9811 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

	WO2017/040864	28/07/2016	-	-	A
	US2016/0304607	20/10/2016	15 a 31	(Pág. 1, párr. [0008], pág. 2, párr. [0011-0023], pág. 15, párr. [0141]), (Pág. 6, párr. [0065]), (Págs. 25-26, ej. 1, tablas. 1 y 2), (Págs. 26-28, ej. 2, tabla. 3), (Págs. 28-29, ej. 3, tablas. 4 y 5), (Págs. 30-31, ej. 5, tabla. 6), (Págs. 31-33, ej. 6, tablas. 8-12), (Págs. 35-36, ej. 6, tablas. 21- 23), (Pág. 2, párr. [0019]), (Pág. 1, párr. [0009]), (Pág. 2, párr. [0018], pág. 18, párr. [0160]), (Pág. 19, párr. [0168]), (Pág. 19, párr. [0167]), (Pág. 15, párr. [0141]) (Pág. 2, párr. [0013], pág. 25, tabla. 1, pág. 27, tabla. 3).	Y
USPTO	US 20140227250	14/08/2014	-	-	A
	US 20110171217	14/07/2011	-	-	A
	US 20160244521	25/08/2016	-	-	A
	US 2012/0183531	19/07/2012	-	-	A
JPO	JP 2016525117	22/01/2015	-	-	A
	WO2017048824	23/03/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Wang W, et al. (2007). Antibody structure, instability, and formulation. <i>J Pharm Sci</i> ; 96(1):1-26. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/jps.20727			
		Warne, N. (2011). Development of high concentration protein biopharmaceuticals: the use of platform approaches in formulation development. <i>European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics</i> . Vol, 78 2, 208-12. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.004 .			
(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: (20/06/2022)					