

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 ESTABLES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA (PD-1) Y MÉTODOS PARA SU USO”

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2019/000178

RESPUESTA AL OFICIO No. 9811, NOTIFICADO EL 28 DE JUNIO DE 2022

(SEGUNDO 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado junto con la respuesta al primer examen de fondo el 22 de diciembre de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 16, 17 y 23;
- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2, de forma que se define el anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo por las secuencias de sus 6 CDR;
- la nueva Reivindicación 14 que corresponde a la antigua Reivindicación 15, se limita de forma que se definen el anticuerpo anti-PD-1 o el fragmento de fijación a antígeno del mismo y el anticuerpo anti-TIGIT o

fragmento de fijación a antígeno del mismo, de acuerdo con las secuencias de sus CDRs como se reclamaban en las antiguas Reivindicaciones 16, 17 y 23, las cuales se eliminan;

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 29 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 15, 18 a 22 y 24 a 33, respectivamente;
- se ajustan las numeraciones y 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, estas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 15 no son claras porque no caracterizan a los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD-1 o sus fragmentos de fijación a antígeno por sus características esenciales y no definen su estructura;
- la Reivindicación 15 no es clara porque contiene el error tipográfico “*sufractante*”;
- la Reivindicación 31 no es clara porque 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*” lo que se considera un resultado a alcanzar y no caracteriza a la invención.

b- i) En respuesta a este punto, me permito llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde particularmente se eliminaron las Reivindicaciones 2, 16, 17 y 23 y se limitaron las Reivindicaciones 1 y 15 de acuerdo con el alcance reclamado en dichas reivindicaciones.

Considerando lo anterior, ahora la Reivindicación 1 se limita a las CDRs del anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo definidos en la antigua Reivindicación 2, lo cual encuentra soporte en la página 6 del Capítulo Descriptivo. Mientras que la Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 15) se limita a las CDRs del anticuerpo anti-PD-

1 o el fragmento de fijación a antígeno del mismo de las antiguas Reivindicaciones 16 y 17, y a las CDRs del anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo definido en la antigua Reivindicación 18, lo cual encuentra soporte en las páginas 6 y 10 del Capítulo Descriptivo.

Por lo tanto, me permito afirmar que la materia reclamada en las nuevas Reivindicaciones 1 y 14 está completamente definida por sus características estructurales esenciales, y resulta perfectamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, por lo cual considero completamente superada la objeción correspondiente.

ii) Ahora bien, en relación con la claridad de la Reivindicación 15, me permito señalar que se corrigió la palabra “*sufractante*” por “*surfactante*”, por lo que considero superada la objeción relacionada.

iii) Con respecto a la claridad de la nueva Reivindicación 27 (antigua Reivindicación 31), que contiene 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*”, me permito llamar la atención del Despacho a la Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (en adelante Guía de la SIC), en donde claramente se indica que este tipo de lenguaje (el resultado a alcanzar) “puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”¹. En este caso, la formulación está definida por las características estructurales definidas en la Reivindicación 14, de la cual es dependiente la Reivindicación 27 y por consiguiente, también comprendería todas sus características estructurales. Por esto considero que la Reivindicación 27 limita el alcance de la materia reclamada y diferencia la invención del estado de la técnica, por lo que esta debería ser aceptada.

v) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, 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 sólo comprender inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, sino también reproducirla a partir de la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

¹ Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, 2014, Sección 2.6.5.8

3. a- i) El Despacho afirma que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2016/0355589 (D2) y EP3117837 (D3).

Particularmente, el Despacho señala que D3 se considera como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, debido a que divulga una formulación que comprende un anticuerpo monoclonal de 20 mg/mL a 150 mg/mL, 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 para proveer formulaciones con altas concentraciones de anticuerpos 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, las cuales demuestran ser estables por 3 meses a 5°C y 40°C.

Además, el Despacho afirma que la diferencia entre D3 y la Reivindicación 1 consiste en la presencia del anticuerpo anti-TIGIT incorporado en la composición. El Despacho reconoce que el efecto que se logra al incluir anticuerpo anti-TIGIT es tratar enfermedades tales como el cáncer y enfermedades infecciosas.

Entonces, el Despacho señala que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de incorporar un anticuerpo anti-TIGIT para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas?*

Sin embargo, el Despacho afirma que D2 ya menciona un anticuerpo anti-TIGIT para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas, este describe un anticuerpo anti-TIGIT que tiene una región variable de cadena pesada que comprende los SEQ ID NO: 128 y 132, que son 100 % idénticos a los SEQ ID NO: 148 y 152 que contienen CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO : 112 y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y CDR de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154 y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 de la presente invención y formulaciones de dicho anticuerpo anti-TIGIT (18G10), acetato de sodio 20 mM, sacarosa al 7% y pH a 5,5.

Adicionalmente, el Despacho señala que D2 menciona que el anticuerpo anti-TIGIT comprende un dominio constante de cadena pesada de IgG1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86, un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56; o un dominio constante de cadena pesada de IgG4 humana que comprende la secuencia SEQ ID NO: 55 que son idénticas a las SEQ ID NO: 291, 293 y 292 de la solicitud, respectivamente. Por lo

tanto, el Despacho afirma que la persona versada en la materia estaría motivada por D3 y D2 para llegar a una formulación de un anticuerpo anti-TIGIT como el mencionado en la Reivindicación 1, por lo que considera que carece de nivel inventivo.

ii) El Despacho sostiene que la Reivindicación 15 carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2016/0304607 (D1) y D2

Particularmente, el Despacho señala que D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 15 porque describe una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de punto de control inmune para el tratamiento del cáncer, 5 mM a 50 mM de buffer histidina, sucrosa entre 5 % y 10 %, polisorbato 80 entre 0,005 % y 0,1%, un antioxidante, 60 mg a 200 mg del anticuerpo PD1 nivolumab o pembrolizumab. Además, D1 también describe 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.

Además, el Despacho afirma que la diferencia entre D1 y la Reivindicación 15 consiste en la presencia del anticuerpo anti-TIGIT incorporado en la composición. Sin embargo, el Despacho señala que no es posible atribuir un efecto técnico derivado de las diferencias entre la Reivindicación 15 y D1, ya que la formulación reclamada no está debidamente definida por todas sus características técnicas esenciales, por lo que no es posible afirmar que los resultados descritos en el Capítulo Descriptivo se consiguen mediante dicha formulación.

Entonces, el Despacho señala que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?*

Sin embargo, el Despacho sostiene que D2 ya menciona un anticuerpo anti-TIGIT para obtener la formulación este describe un anticuerpo anti-TIGIT que tiene una región variable de cadena pesada que comprende los SEQ ID NO: 128 y 132, que son 100 % idénticos a los SEQ ID NO: 148 y 152 que contienen CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO : 112 y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y CDR de cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154 y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 de la presente invención y formulaciones de dicho anti-TIGIT anticuerpo (18G10), acetato de sodio 20 mM, sacarosa al 7% y pH a 5,5.

En consecuencia, la persona medianamente 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, 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.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio adjunto, en donde el alcance de la Reivindicación 1 fue limitado, de manera que ahora reclama 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.

en donde el anticuerpo anti-TIGIT o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende tres CDR de una cadena ligera que comprenden CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDR de una cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110.

Por su lado, la nueva Reivindicación 14 se modificó de manera similar, por lo que ahora reclama una formulación que comprende:

- (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;

en donde el anticuerpo anti-PD-1 o el fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:8;

_____ o en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende una región ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, y una región pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9; y

_____ en donde el anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo comprende tres CDRs de una cadena ligera que comprenden CDRL1 de SEQ ID NO: 111, CDRL2 de SEQ ID NO: 112, y CDRL3 de SEQ ID NO: 113 y tres CDR de una cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110.

Por lo que la presente invención y la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 y 14 se refiere a composiciones plenamente definidas por sus componentes y concentraciones, en donde los anticuerpos o fragmentos de unión están definidos mediante sus características estructurales esenciales, es decir, mediante sus CDRs de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo para las Reivindicaciones 1 y 14 de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². 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” ó “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 D3 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D3 está dirigido a formulaciones de anticuerpos y otras proteínas libres de sal que son sustancialmente isoosmóticas y de baja viscosidad y proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando las formulaciones allí descritas.

²Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

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

Ahora bien, tal y como afirma el Despacho en su análisis, la principal diferencia entre la formulación de D3 y la de la presente invención se trata de la presencia del anticuerpo anti-TIGIT. Si bien D3 describe formulaciones similares para un anticuerpo monoclonal, este no menciona ninguna formulación que contenga ningún anticuerpo anti-TIGIT o fracción de fijación a antígeno del mismo, mucho menos el señalado en la Reivindicación 1, que como se mencionó previamente, se encuentra plenamente definido estructuralmente.

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

Ahora bien, en cuanto a la supuesta ausencia de efectos técnicos, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho y me permito llamar la atención a los resultados obtenidos en los ensayos realizados en el apartado de Ejemplos del Capítulo Descriptivo que señala que la formulación aquí reclamada resulta estable durante un período de al menos 18 meses, pues no se observaron cambios o tendencias importantes en un almacenamiento a 5 °C en la evaluación de diferentes parámetros de calidad críticos, tales como estabilidad del pH, concentración de proteínas, apariencia, las partículas visibles, la potencia biológica (según lo determinado por la enzima ensayo inmunoabsorbente ligado (ELISA)), la 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.

Por su lado, las enseñanzas de D3 relacionadas con la estabilidad de sus formulaciones, muestran únicamente ensayos de estabilidad de la formación de agregados en un lapso de 3 meses a diferentes temperaturas, por lo que los resultados alcanzados por la presente invención resultaron inesperados, impredecibles del arte previo citado por el Despacho y ventajosos frente a los resultados de D3.

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?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁴ (énfasis fuera del texto).

Dado que el Despacho no consideró todos los efectos técnicos logrados por las formulaciones reclamadas, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: *¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de incorporar un anticuerpo anti-TIGIT para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas?*

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: *¿cómo proporcionar una formulación de anticuerpo estable con parámetros de calidad, como estabilidad del pH, concentración de proteínas, apariencia, las partículas visibles, la potencia biológica, la pureza y variantes de carga?*

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.

En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “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” (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 y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Tal y como lo señalé anteriormente, D3 no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención, que comprende las características estructurales reclamadas. Particularmente, y como se menciona anteriormente, una persona medianamente versada en la materia basada únicamente en las divulgaciones y enseñanzas

³ Ibídem.

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

de D3 y frente al problema de incorporar un anticuerpo para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas no estaría en absoluto motivada a reemplazar el anticuerpo anti-TFPI por un anticuerpo anti-TIGIT, mucho menos el anticuerpo particular definido por sus 6 CDRs, para obtener la formulación definida en la Reivindicación 1.

Ahora bien, en cuanto a D2, este documento describe anticuerpos anti-TIGIT, así como el uso de estos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y las enfermedades infecciosas. Aunque D2 menciona las secuencias del anticuerpo anti-TIGIT de la presente invención, D2 **no** hace referencia 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 incluir el anticuerpo anti-TIGIT de D2 en la formulación particular de D3 para obtener la formulación aquí reclamada.

Además, me permito señalar que, como se mencionó en la respuesta al primer examen de fondo, aunque la persona versada en la materia se hubiera visto motivada por D3 y D2 era completamente incierto e impredecible que una formulación que incluyera el anticuerpo anti-TIGIT reclamado pudiera ser estable. Como cualquier persona medianamente versada en la materia entendería, en el desarrollo de formulaciones líquidas en el área de la biotecnología resulta sumamente importante conseguir la estabilidad del anticuerpo específico con sus excipientes específicos, pues es probable que haya una pérdida de la actividad y potencia del anticuerpo, lo anterior se demuestra en *Wang et al.*⁵ 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.

Considerando lo anterior, me permito resaltar nuevamente los efectos técnicos inesperados, impredecibles y ventajosos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado. Una persona medianamente versada en la materia que buscara desarrollar una formulación con un anticuerpo específico con diferentes secuencias de aminoácidos, diferentes estructuras primarias y terciarias, y diferentes propiedades físico-químicas y coloidales, no podría haber utilizado de forma directa los datos de otras formulaciones, en donde incluso se incluyen anticuerpos diferentes, pues la estabilidad de una formulación no es extrapolable a otro anticuerpo. Lo anterior se evidencia con mayor

⁵ Wang, Wei et al. "Antibody structure, instability, and formulation". *Journal of pharmaceutical sciences* vol. 96,1 (2007): 1-26. doi:10.1002/jps.20727

amplitud en *Webster*⁶. Por lo que, 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.

iii) Ahora bien, en relación con la Reivindicación 14, procederé a realizar el análisis problema-solución a continuación:

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

Tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 15 de la presente solicitud. D1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un agente anticanceroso que es un primer anticuerpo y un segundo anticuerpo. D1 divulga algunas formulaciones en donde el primer anticuerpo es un anticuerpo anti-PD-1 entre 60 mg y 300 mg, buffer histidina, sucrosa, polisorbato 80 y un antioxidante.

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

Ahora bien, contrario a lo que señala el Despacho en su análisis, la diferencia entre la Reivindicación 14 y las composiciones descritas en D1 no consiste solamente en la presencia del anticuerpo anti-TIGIT, sino también en que el anticuerpo anti-PD-1 de D1 puede ser nivolumab.

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

El Despacho señala que no se evidencia un efecto técnico asociado a las diferencias, debido a que no se definen todas las características técnicas esenciales de la formulación reclamada, sin embargo, me permito aquí resaltar los resultados obtenidos en la co-formulación de un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-PD-1 enseñados en el Ejemplo 8 del Capítulo Descriptivo, en donde se midieron las interacciones proteína-proteína, que son indicativas de la estabilidad coloidal y térmica de las diferentes co-formulaciones, pues se espera que los anticuerpos, cuando se formulan conjuntamente, se comporten de forma similar a las formulaciones de anticuerpos simples.

⁶ Webster, S.. (2013). Predicting Long-Term Storage Stability of Therapeutic Proteins. Pharmaceutical Technology Europe. 25. 30-36.

Aquí me permito señalar 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.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, de nuevo, dado que el Despacho no consideró todos los efectos técnicos logrados por las formulaciones reclamadas, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: *¿Cómo modificar la composición conocida D1 con el fin de obtener una composición alternativa?*

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: *¿cómo proporcionar una formulación de un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-PD1 con estabilidad coloidal y térmica?*

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.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la invención descrita en la Reivindicación 14, con todas sus características esenciales. Particularmente, una persona versada en la materia basada en las divulgaciones y enseñanzas de D1, no se vería motivada a seleccionar específicamente el anticuerpo anti-PD-1 particular y mucho menos a incluir el anticuerpo anti-TIGIT para obtener una co-formulación con la mínima esperanza de que la composición cumpliera con todas las características de estabilidad y calidad, con los efectos técnicos descritos en el Capítulo Descriptivo.

Como se mencionó anteriormente, D2 describe anticuerpos anti-TIGIT, así como con el uso de estos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y las enfermedades infecciosas. Y aunque D1 menciona los excipientes y D2 menciona las secuencias del anticuerpo, D2 **no** hace referencia a una formulación particular que comprenda un segundo anticuerpo anti-PD1 y adicionalmente 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 reclamada en la Reivindicación 14.

Aquí me permito señalar nuevamente, que como se demuestra en *Wang et al.* y *Webster*, particularmente resultaría incierto que la mezcla particular de los anticuerpos con los excipientes específicos fueran capaces de formar una formulación estable y que mantuviera la actividad anti-TIGIT y anti PD-1 de los anticuerpos, pues la estabilidad de una formulación no es extrapolable a otra y la persona medianamente versada en la materia no podría haber utilizado de forma directa los datos de otras formulaciones. Adicionalmente, 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 es conocido en el campo técnico, la interacción de dos proteínas diferentes en una misma co-formulación tiende a crear agregados heterogéneos. Por consiguiente, los documentos citados por el Despacho no habrían guiado de forma directa y particular a la dicha persona con alguna expectativa de éxito real de desarrollar una formulación específica y puntual como la aquí reclamada.

iv) En este punto, me permito señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (a partir de ahora llamado MAP), 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 previo⁷. En el presente caso, las dos condiciones se cumplen, toda vez que no hay enseñanzas en D1, D2 o D3 que guíen de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a las formulaciones particulares reclamadas en las Reivindicaciones 1 y 14, ni mucho menos sugerencias que le permitan predecir de manera razonable los efectos técnicos específicos exhibidos por las formulaciones reclamadas y la estabilidad inesperada y mejorada de las mismas.

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***”

⁷Comunidad Andina de Naciones (2004). *Manual Andino de Patentes*, Sección 10.8.1

al problema⁸ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que las formulaciones que se reclaman en la presente solicitud no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona el Despacho.

v) En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, 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.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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;
- Recibo de pago por modificaciones del Capítulo Reivindicatorio;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2.