

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de noviembre de 2019, con el N° NC2019/0012353, por MERCK SHARP & DOHME CORP., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y COFORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-LAG3 Y ANTICUERPOS ANTI-PD-1”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/030468 del 1 de mayo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

Solicita la sociedad opositora que se niegue el beneficio patentario a la presente solicitud, debido a que existe arte previo que la antecede e incide sobre su nivel inventivo.

Menciona que el documento US2015290325 del 15 de octubre de 2015 titulado “*Liquid formulations for TNFR:Fc fusion proteins*”, revela una formulación farmacéutica líquida estable que comprende una forma soluble del receptor TNF humano fusionado a un dominio Fc de una proteína de inmunoglobulina humana, un tampón de citrato-fosfato, cloruro de sodio, un aminoácido seleccionado de L-histidina y ácido L-aspartico, y un azúcar seleccionado entre sacarosa y trehalosa, donde la proteína es un biosimilar de etanercept a 50 mg/ml; dicha formulación tiene un pH de 6 a 6.3, cloruro de sodio a concentraciones mayores de 75 mM, L-histidina a 25 mM y el azúcar en una concentración de aproximadamente 1%. Refiere que el documento divulga la formulación precedente que comprende 50 mg/ml de etanercept, un tampón de citrato-fosfato 25 mM a pH 6,3, cloruro de sodio 100 mM, L-histidina 25 mM y sacarosa al 1%, así como una formulación farmacéutica líquida estable de una forma soluble del receptor TNF humano fusionado a un dominio Fc de una inmunoglobulina humana, un tampón de citrato, cloruro de sodio, L histidina y ácido L-aspartico, sacarosa o trehalosa. En dicha formulación la proteína de fusión es etanercept, la formulación tiene un pH de aproximadamente 6 a 6,3, > 75 mM de NaCl, 25 mM de ácido L-aspartico y 1% del azúcar; o 50 mg/ml de etanercept, 10 mM de tampón citrato pH 6.3, NaCl 100 mM, ácido L- aspartico 25 mm y trehalosa al 1%. El mencionado documento reivindica que el anticuerpo exhibe estabilidad durante al menos aproximadamente 12 meses en la formulación, y que la memoria descriptiva señala el suministro de la composición en un vial de uso múltiple como un polvo liofilizado estéril, blanco, sin conservantes de pH 7.4 +/- 0,3.

Posteriormente, describe que el documento US2014234296 del 21 de agosto de 2014, titulado “*Stable formulations of antibodies to human programmed death receptor PD-1 and*



Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

related treatments”, revela una formulación liofilizada de un anticuerpo anti-humano PD-1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, hecho liofilizando una solución acuosa que comprende 25-100 mg/ml del anticuerpo anti-humano PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo; aproximadamente 70 mg/ml de sacarosa; 0,2 mg/ml de polisorbato 80; y 10 mM de tampón de histidina a aproximadamente pH 5.0 - 6.0, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena ligera de secuencias CDR SEQ ID NO: 15, 16, 17 y una cadena pesada de secuencia CDR SEQ IQ NO: 18, 19 y 20. Además, menciona que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está en aproximadamente 25 mg/ml, y que la solución tiene un pH de 5.5. Por otro lado, protege la formulación farmacéutica líquida de un anticuerpo humano PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo; aproximadamente 70 mg/ml de sacarosa; 0,2 mg/ml de polisorbato 80; y 10 mM de tampón de histidina a aproximadamente pH 5.0 - 6.0, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena ligera de secuencias CDR SEQ ID NO: 15, 16, 17 y una cadena pesada de secuencia CDR SEQ IQ NO: 18, 19 y 20; así un método para tratar el cáncer administrando una cantidad efectiva de dicha formulación.

Adicionalmente refiere que el documento US2016090419 del 31 de marzo de 2016 titulado “*High concentration antibody-containing liquid formulation*”, enseña un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo IgG1 receptor anti-IL-6 humanizado en una formulación líquida que contiene de 100 a 300 mg/ml del anticuerpo, el cual comprende agregar de 50 a 300 mM de arginina y de 10 a 50 mM de metionina a la formulación. Además, afirma que este documento protege la adición de arginina 100 mM a la formulación y la inclusión de 0,005 a 3% de tensioactivo y de un tampón de histidina a pH de 5.0 a 7.5; el tensioactivo comprende polisorbato 80 y el pH de la formulación es de 5.5 a 6.5, más específicamente 6.0. También menciona que enseña formulaciones que comprenden de 150 a 200 mg/ml del anticuerpo.

La sociedad opositora afirma que el documento US2017051039 del 23 de febrero de 2017, titulado “*Compositions comprising a p75 tumor necrosis factor receptor/IG fusión protein*” divulga una composición farmacéutica acuosa estable que comprende un polipéptido que contiene un dominio Fc y un inhibidor de agregación, en donde el inhibidor de agregación es L-arginina y que comprende además un tampón seleccionado del grupo que consiste en fosfato de sodio, histidina, fosfato de potasio, citrato de sodio o potasio, ácido maleico, acetato de amonio, tris- (hidroximetil) -aminometano (tris), acetato y dietanolamina. La sociedad opositora indica que este documento reivindica la composición donde la L-arginina está de 10 mM a 100 mM, y composiciones que comprenden además un modificador de tonicidad, sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, sacarosa, glucosa y manitol, más específicamente cloruro de sodio; así como composiciones que comprenden un excipiente como sacarosa, manitol, trehalosa o un polisorbato. Adicionalmente, describe que este documento protege una composición farmacéutica estable que comprende 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de TNFR: Fc, L-arginina de 10 mM a 75 mM, fosfato de sodio, cloruro de sodio y sacarosa, donde el pH está entre 5,5 a y 7,8; una composición de 25 mg/ml de TNFR:Fc, L-arginina 25 mM, fosfato sódico 25 mM, cloruro sódico 98 mM, sacarosa al 1% a pH 6,2; dichas composiciones pueden ser líquidas.

Con base en lo previamente descrito, concluye la sociedad opositora que la solicitud carece de nivel inventivo, pues las formulaciones de anticuerpos anti-LAG3 y coformulaciones de anticuerpos anti-LAG3 y anticuerpos anti-PD-1 se derivan en forma obvia del arte previo, de manera que resultaría fácilmente alcanzable para una persona medianamente versada en la materia técnica respectiva. En consecuencia, solicita la sociedad opositora que se niegue el beneficio patentario a la presente solicitud.

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

En respuesta a las objeciones de la sociedad opositora, el solicitante señala que “la Reivindicación 1 de la presente invención reclama una formulación que comprende: alrededor de 5-300 mg/ml de un anticuerpo anti-LAG3 (...) y un amortiguador a pH alrededor de 5-8” y que la reivindicación 43 reclama una formulación que comprende “un anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena ligera que comprende CDRL1 de SEQ ID NO: 39, CDRL2 de SEQ ID NO: 40, CDRL3 de SEQ ID NO: 41, y una región variable de cadena pesada que comprende CDRH1 de SEQ ID NO: 42, CDRH2 de SEQ ID NO: 59, CDRH3 de SEQ ID NO: 44, un anticuerpo anti-PD-1 (...) y un amortiguador a pH alrededor de 5-8”.

El solicitante afirma que la presente invención no habría podido ser dilucidada a partir de los documentos solos o en combinación, dado que ninguno revela las características esenciales de la invención.

El solicitante refiere que el documento US2015290325 (D1) “describe formulaciones líquidas estables de una proteína biofarmacéutica recombinante que comprende una forma soluble del receptor de TNF humano p75 fusionado a un dominio Fc de una proteína de inmunoglobulina humana (TNFR: Fc), un tampón citrato-fosfato o citrato con un pH deseado, sacarosa o trehalosa, cloruro sódico y L- histidina o ácido L-paractico (SIC)”, donde la formulación comprende la proteína de fusión TNFR:Fc, denominada “etanercept biosimilar”, pero que esta no comprende arginina (por ejemplo, L-arginina). Así mismo, D1 describe que “la formulación en las diferentes modalidades puede comprender 25 a 50 mg/ml de etanercept (...) o L-ácido aspártico 25 Mm”.

Además, indica que el documento US2014234296 (D2), “se refiere a formulaciones estables de anticuerpos anti-PD-1 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, así como métodos para tratar diversos cánceres e infecciones crónicas con formulaciones estables de anticuerpos anti-PD-1. (...) 10 mM de tampón de histidina a un pH de 5,0-6,0”.

Por otro lado, el solicitante menciona que US2016090419 (D3) “describe un método para reducir la dimerización y desamidación de anticuerpos mediante la preparación de soluciones de arginina y/o metionina. Asimismo, D3 reclama una formulación líquida estable que contiene anticuerpos, caracterizada por comprender arginina y metionina, que comprende además un agente tampón de histidina y un tensioactivo. D3 señala que el anticuerpo está en una cantidad de al menos 50 mg/ml, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-receptor de IL-6. Posteriormente, en las páginas 3 a 4, D3 describe una lista de anticuerpos en las que el método de la invención podría ser utilizado, entre los cuales se prefieren los anticuerpos anti-receptores de interleucina (IL-6) humanizados (hPM-1 o MRA), (...). No obstante, D3 no incluye en la numerosa lista de ejemplos anticuerpos anti-LAG-3 y mucho menos en combinación con anticuerpos anti-PD1”.

Finalmente, respecto al documento US2017051039 (D4) el solicitante argumenta que este “describe composiciones estabilizantes que permiten lograr una mayor duración de polipéptidos en solución, en donde el polipéptido preferido es un polipéptido receptor de TNF soluble fusionado a un dominio Fc (TNFR: Fc). (...). Sin embargo, al igual que D3, D4 no incluye en su amplia lista de anticuerpos, algún anticuerpo anti-LAG-3 solo ni en combinación con un anti-PD1”

Concluye el solicitante que, a partir de los argumentos previos una persona medianamente versada en la materia, basada en las enseñanzas de D1 a D4 no habría encontrado motivación para desarrollar una formulación como la reclamada, puesto que ninguno de los

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

documentos describe la composición de la invención, ni está dirigido a una formulación de un anticuerpo anti-LAG3, ni a las características estructurales esenciales. Afirma que en D1 las formulaciones no deben comprender L-arginina que es un componente esencial en la invención, ya que una concentración creciente (> 40 mM) de L-arginina, L-histidina o cloruro de sodio, genera un aumento en la KD del anticuerpo anti-LAG3 que sugiere reducción de la auto asociación molecular. Asimismo, indica que D2 no refiere el uso de L-arginina como excipiente, y que lo único similar con la invención es la utilización de histidina como amortiguador, el cual en la invención es amortiguador y excipiente. Finalmente, afirma que aunque D3 y D4 incluyen algunos componentes de la invención como la L-arginina, ninguno menciona anticuerpo anti-LAG-3, ni formulaciones que comprendan a la vez anticuerpos anti-LAG3 y anti-PD1, de modo que no hay suficiente sugerencia para incluir todos los excipientes, amortiguadores y sales reclamadas para desarrollar formulaciones anti-LAG3 y anti-PD1.

El solicitante manifiesta que el arte previo enseña formulaciones que no deben contener excipientes como la L-arginina o que solo deben ser integrados en formulaciones de anticuerpos específicos. Por otro lado, el solicitante indica que cambios pequeños en el pH o la carga y en las características fisicoquímicas de los excipientes podrían conducir a desnaturalización del anticuerpo, por lo cual no es posible extrapolar los resultados obtenidos con los anticuerpos de D1 a D4. Así, como es ampliamente conocido en la técnica, *“la secuencia y estructura particulares del anticuerpo pueden influir en la degradación, oxidación y desaminación del mismo, factores que representan un desafío en el desarrollo de la formulación del anticuerpo. Al respecto, Daugherty, 20061 describe: “Si se examinan las secuencias de aminoácidos de los fármacos de anticuerpos basados en IgG1 actualmente aprobados, queda bastante claro que solo un pequeño segmento de estas proteínas es dramáticamente diferente entre sí (...)”*

Por todo lo anterior, el solicitante concluye que D1 a D4 solos en combinación no habrían guiado inequívocamente a la persona versada en la materia a obtener las formulaciones de la presente invención.

Respuesta de la Oficina

Con relación a los argumentos previos, esta Oficina se permite aclarar que el solicitante restringió el alcance de la solicitud a formulaciones que comprenden de 20 a 200 mg/ml de un anticuerpo anti LAG3 que contiene una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57; 0,05 a 1 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de cloruro de sodio, L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; las cuales tienen pleno sustento en los diferentes ejemplos ilustrados en la solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, es oportuno mencionar que el documento US2015290325 (D1) se encuentra dirigido a formulaciones que contienen una proteína biofarmacéutica recombinante que comprende una forma soluble del receptor p75 TNF humano fusionado con un dominio Fc de una proteína inmunoglobulina humana (TNFR:Fc); cuya estructura química difiere considerablemente del anticuerpo anti LAG3 de secuencias SEQ ID NO: 35 y 57 de las formulaciones de la invención. Además, aunque dicho documento divulgue de forma general los excipientes como el polisorbato, histidina o cloruro de sodio, no existe una sugerencia directa de los rangos y combinaciones específicas, con las cuales se podrían obtener formulaciones estables del anticuerpo anti LAG3 de secuencias SEQ ID NO: 35 y 57, en consecuencia, el documento mencionado no es relevante para afectar la altura inventiva de las formulaciones reclamadas.

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Ahora bien, respecto al documento US2014234296, esta Oficina aclara que dicho documento tampoco sugiere las formulaciones que comprenden de 20 a 200 mg/ml de un anticuerpo anti LAG3 que contiene una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57, por cuanto se relaciona con el desarrollo de formulaciones que comprenden anticuerpos contra el receptor de muerte programada humano PD-1, o fragmentos de unión a antígeno del mismo. Si bien la solicitud reclama en la reivindicación dependiente 12, composiciones del anticuerpo anti-LAG3 con un anticuerpo anti-PD-1 de secuencias SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 10, una persona con conocimiento técnico en la materia no encontraría suficiente sugerencia en el documento US2014234296 para obtener formulaciones del anticuerpo anti LAG3 solo de secuencias SEQ ID NO: 35 y 57, ya que sus estructuras y blancos de unión son distintos, por lo tanto, no es posible asegurar que los mismos excipientes utilizados en las formulaciones de anticuerpos anti PD-1, generen el mismo efecto estabilizante en formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-LAG3.

Referente al documento US2016090419, esta Oficina encuentra que este divulga formulaciones de anticuerpos que contienen alta concentración. No obstante, en ninguna parte del documento se menciona o divulga anticuerpos anti LAG3, por el contrario, los ejemplos ilustrativos se enfocan en formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-IL-6 y el efecto estabilizante de la metionina y arginina en estos, de modo no se considera como relevante para la obtención de las formulaciones reclamadas en la presente solicitud.

Finalmente, esta Oficina manifiesta que el documento US2017051039 tampoco revela las formulaciones de la invención, ya que describe composiciones que contienen un receptor del factor de necrosis tumoral p75/proteína de fusión TNFR:Fc, el cual no se relaciona estructuralmente y funcionalmente con el anticuerpo anti LAG3 de secuencias SEQ ID NO: 35 y 57 de las formulaciones de la invención.

Con base en las aclaraciones previas, esta Oficina se permite indicar que ninguno de los documentos citados por la sociedad opositora es relevante para afectar la novedad o nivel inventivo de la solicitud, dado que ninguno enseña o sugiere formulaciones que comprenden de 20 a 200 mg/ml de un anticuerpo anti LAG3 que contiene una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57; 0,05 a 1 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH 5,0 a 6,5.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6986 del 10 de mayo de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0012353 el 22 de septiembre de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 13 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0012353 el 22 de septiembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a una composición farmacéutica que comprende de 20 a 200 mg/ml de un anticuerpo anti LAG3 de secuencia de cadena ligera SEQ ID NO: 35 y de secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2016028672, en la inclusión de 0,05 a 1 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20, de 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH 5,0 a 6,5, y de concentraciones de 40 a 150 mM de cloruro de sodio y de 20 a 200 mg/ml del anticuerpo anti-LAG3.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de obtener formulaciones estables coloidalmente (pág. 79, párr. 1) (Fig. 27, 34), sin cambios en los niveles de agregados solubles, de fragmentación o de variantes de carga (Fig. 28, 29, 35) tras agitarse a 300 rpm por 7 días (pág. 77 a 79) y tras almacenarse a 50°C durante 10 días (pág. 82 a 84), con incrementos en el parámetro de interacción de difusión (KD), lo cual reduce la auto interacción, mejora la solubilidad y reduce la turbidez (Fig. 12)(pág. 65, lín. 15 a 19), y con menores cambios en el % de variantes ácidas en condiciones de estrés térmico durante 10 días a 50°C (pág. 68, lín. 24 a 27).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 13 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0012353 el 22 de septiembre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "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"

En mérito de lo expuesto esta Superintendencia,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"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"

Clasificación IPC: A61K 39/395, C07K 16/00, C07K 16/28, C07K 16/46, C07K 19/00, C12P 21/08.

Reivindicaciones: 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0012353 el 22 de septiembre de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

Titular: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Domicilio: 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NEW JERSEY 07065-0907, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Inventores: Preeti G. DESAI, Shuai SHI, Valentyn ANTOCHSHUK, Rubi BURLAGE y Smita RAGHAVA.

Prioridad N°: 2/05/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/500,330.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/030468

Fecha: 1 de mayo de 2018.

Vigente desde: 1 de mayo de 2018

Hasta: 1 de mayo de 2038.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a MERCK SHARP & DOHME CORP., y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 de octubre de 2022



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.10.24
09:03:17 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

ANEXO 1**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

1. Una formulación de anticuerpo que comprende de 20 a 200 mg/mL de un anticuerpo anti-LAG3; 0,05 a 1 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a pH 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de cloruro de sodio, L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde el anticuerpo anti-LAG3 comprende una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57.
2. La formulación de anticuerpo de la Reivindicación 1, en donde la formulación de anticuerpo comprende además de 50 a 90 mg/mL de sacarosa o trehalosa.
3. La formulación de anticuerpo de la Reivindicación 1, en donde la formulación de anticuerpo comprende además de 20 a 50 mg/mL de glicerol, sorbitol o PEG400.
4. La formulación de anticuerpo de la Reivindicación 1, en donde la formulación de anticuerpo comprende además de 20 a 50 mM de L-glutamina, L-glicina, L-prolina o L-metionina.
5. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 4, que comprende 20 a 30 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 50 a 90 mg/mL de sacarosa o trehalosa; 0,05 a 1,0 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 5 a 20 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
6. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3 y 4, que comprende 20 a 30 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 20 a 50 mg/mL de glicerol, sorbitol o PEG400; 0,05 a 1,0 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
7. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende 20 a 30 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 20 a 50 mM de L-glutamina, L-glicina, L-prolina o L-metionina; 0,05 a 1,0 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
8. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende 20 a 30 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 0,05 a 1,0 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de NaCl.
9. La formulación de la Reivindicación 1, que comprende 25 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 50 mg/mL de sacarosa; 0,2 mg/mL de polisorbato 80; 10 mM de amortiguador

Resolución N° 73947

Ref. Expediente N° NC2019/0012353

de L-histidina a un pH de 5,8; 70 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y 10 mM de L-metionina,

o que comprende 25 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 50 mg/mL de sacarosa; 0,2 mg/mL de polisorbato 80; 10 mM de amortiguador de L-histidina a un pH de 5,8 a 6,0; y 70 mM de L-arginina o L-arginina-HCl.

10. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende 20 a 200 mg/mL del anticuerpo anti-LAG3; 50 a 90 mg/mL de sacarosa o trehalosa; 0,05 a 1,0 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 1 a 30 mM de amortiguador de L-histidina, acetato o citrato a un pH de 5,0 a 6,5; y 40 a 150 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. La formulación de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, que es una formulación líquida.

12. La formulación de la Reivindicación 1, que comprende 20 a 30 mg/mL de un anticuerpo anti-LAG3; 20 a 30 mg/mL de un anticuerpo anti-PD-1; 50 a 90 mg/mL de sacarosa o trehalosa; 0,05 a 1,0 mg/mL de polisorbato 80 o polisorbato 20; 3 a 30 mM de amortiguador de L-histidina a un pH de 5,0 a 6,5; y 40 a 100 mM de L-arginina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde el anticuerpo anti-LAG3 comprende una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 35 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 57; y en donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 5 y una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 10.

13. La formulación de las Reivindicaciones 1 a 3, 5 a 10 y 12, que comprende además 5 a 15 mM de L-metionina.