

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Señor:  
MERCK SHARP & DOHME CORP.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/030516

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 01 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 21 de septiembre de 2022, 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 29 del radicado N° NC2019/0012356 del 21 de septiembre de 2022.

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**

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

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

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 radicado N° NC2019/0012356 del 21 de septiembre de 2022 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)

Esta oficina informa que, las reivindicaciones independientes 1, 6, 14 hacen referencia a un rango de concentración tanto para el anticuerpo anti-TIGIT como el anticuerpo anti-PD-1 entre 10 mg/ml a 200 mg/ml y 10 mg/ml a 100 mg/ml, respectivamente. Sin embargo, en el capítulo descriptivo no se evidencia que se resuelva el problema técnico en ese rango tan amplio de concentraciones. Se sugiere restringir a una razonable generalización las concentraciones de cada uno de los anticuerpos dentro de la formulación que hayan sido probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados en la descripción.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 14 y 18 no son claras, porque describe una formulación conformada por varios componentes como un anticuerpo anti-TIGIT, un amortiguador, un azúcar no reductor, un tensioactivo no iónico, un antioxidante y un quelante. Sin embargo, solo se describe la estructura del anticuerpo anti-TIGIT pero el resto de componentes se describen por su función dentro de la formulación, lo que no es correcto dado que pueden existir en el estado de la técnica múltiples compuestos que pueden cumplir esta función. Se recuerda al solicitante que una composición se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir especificando sus componentes activos, excipientes o adyuvantes y no por su función dentro de la misma. Se sugiere hacer las modificaciones pertinentes.

Esta oficina informa que, la reivindicación 24, no es clara ya que hace referencia a la presencia opcional “y/o” de los componentes L-metionina y polisorbato 80, y de acuerdo con la reivindicación independiente estos componentes no son opcionales. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

### 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    |
|------|----------------|-------------------------------------|-------------------------|
| D2   | US2016/0355589 | “Anti-TIGIT Antibodies”             | 08 de diciembre de 2016 |
| D3   | EP3117837      | “Antibody and protein formulations” | 18 de enero de 2017     |



Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

D2<sup>1</sup> 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]) y su combinación con un anticuerpo PD-1 como co-formulación.

D3<sup>2</sup> 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)

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, reivindicación independiente 1 (NC2019/0012356 del 21 de septiembre de 2022) refiere a: *“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 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 cadena pesada que comprenden CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110.”* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

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 de anticuerpo (Pág. 9, tabla 1, reiv. 1):                    |
| 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo<br>CDR de cadena ligera<br>CDRL1 de SEQ ID NO: 111<br>CDRL2 de SEQ ID NO: 112<br>CDRL3 de SEQ ID NO: 113<br>CDR de cadena pesada<br>CDRH1 de SEQ ID NO: 108<br>CDRH2 de SEQ ID NO: 154<br>CDRH3 de SEQ ID NO: 110 | Un anticuerpo anti-TIGIT (pág. 1, párr. [0007])<br>Región variable de cadena pesada<br>SEQ ID NO: 128<br>Región variable de la cadena ligera<br>SEQ ID NO: 132<br>(Pág. 7, párr. [0022]) en una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL (Pág. 52, párr. [0433]) | 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 sodio 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                                                                                                                                                                                                                                                                         | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                             | 100 ppm (0.01%) de polisorbato 80 (pág. 9, tabla 1)                      |
| 1 mM a 20 mM de L-metionina                                                                                                                                                                                                                                                                                     | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 mM de Metionina (pág. 11, tabla 9)                                    |

<sup>1</sup>[https://www.lens.org/images/patent/US/20160355589/A1/US\\_2016\\_0355589\\_A1.pdf](https://www.lens.org/images/patent/US/20160355589/A1/US_2016_0355589_A1.pdf).

<sup>2</sup> <https://patentimages.storage.googleapis.com/f3/13/f3/91f9ffb8d0682f/EP3117837A1.pdf>



**Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación farmacéutica que comprende 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 que corresponden a las mismas secuencias reclamadas y es denominado (18G10), el cual está formulado a una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL (Pág. 52, párr. [0433]) junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado, el cual contiene estabilizantes como acetato de sodio 20 mM, 7% de sacarosa y pH 5,5 ((Pág. 51, párr. [0399], Pág. 52, párr. [0424]) para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas pág. 1, párr. [0002]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada de D2 consiste en que el vehículo de la composición contiene como componentes adicionales histidina, polisorbato 80 y metionina.

El efecto que se logra al incluir en el vehículo componentes adicionales como histidina, polisorbato y metionina es un aumento en la estabilidad de la composición.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa con aumento de la estabilidad?

Sin embargo, ya es divulgado por D3 una formulación farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo monoclonal (TFPI) en una concentración entre 20 mg/mL y 150 mg/mL (pág. 5, párr. [0030], reiv 1) y que dicho anticuerpo se encuentra contenido en un vehículo que comprende 10 mM un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80), 10 mM de un antioxidante (metionina) y que dicha formulación presenta un pH entre 5,5 a 6,0 (pág. 9 a 11, tabla 9, reiv 1). Dichas formulaciones proporcionan una alta estabilidad de los anticuerpos a altas concentraciones (Pág. 16, tabla 6-7) hasta por 3 meses a 5°C y 40°C (tablas 4 a 7), no presentan agregación de proteínas en pequeños volúmenes y son susceptibles al congelamiento y al proceso de liofilización para mejorar la estabilidad de la proteína en condiciones de almacenamiento prolongado (pág. 2, párr. [0007], tablas 4 a 7).

Así mismo, el documento D3 establece que componentes de la formulación, como la sacarosa, el polisorbato, histidina y metionina cumplen un papel primordial en la estabilidad de los anticuerpos monoclonales ya que dichas formulaciones pueden aumentar la solubilidad entre 150 y 300 veces previniendo la formación de aglomerados y por consiguiente de turbidez (Párr. 0054) y, menciona que uno de los problemas de este tipo de formulaciones es el proceso de glicación del anticuerpo y que por tal razón se requiere el uso en las formulaciones de aminoácidos de carga positiva (Párr. 0058) como es el caso de la histidina, arginina o lisina como amortiguadores.

En consecuencia, la persona con conocimiento técnico en la materia estaría motivada a incluir 10 mM de un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80) y 10 mM de un antioxidante (metionina) de la formulación de D3 en el vehículo de la formulación de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Adicionalmente, D2 menciona que 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]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 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 carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, reivindicación independiente 14 (NC2019/0012356 del 21 de septiembre de 2022) refiere a: *“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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | D2                                                                                                                                                                                                                                                                     | D3                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Co-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<br><i>CDR de cadena ligera</i><br><i>CDRL1 de SEQ ID NO: 111</i><br><i>CDRL2 de SEQ ID NO: 112</i><br><i>CDRL3 de SEQ ID NO: 113</i><br><i>CDR de cadena pesada</i><br><i>CDRH1 de SEQ ID NO: 108</i><br><i>CDRH2 de SEQ ID NO: 154</i><br><i>CDRH3 de SEQ ID NO: 110</i> | Un anticuerpo anti-TIGIT (pág. 1, párr. [0007])<br>Región variable de cadena pesada<br>SEQ ID NO: 128<br>Región variable de la cadena ligera<br>SEQ ID NO: 132<br>(Pág. 7, párr. [0022] en una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL (Pág. 52, párr. [0433]) | 20 mg/mL, 50 mg/mL o 100 mg/mL de anticuerpo anti-TFPI (pág. 9, tabla 1) |
| 5 mM a 20 mM de amortiguador                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Acetato de aluminio 20 mM (pág. 52, párr. [0424])                                                                                                                                                                                                                      | 10 mM de histidina (pág. 9, tabla 1)                                     |
| 6% a 8 % (p/v) de azúcar no reductor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sacarosa al 7% (pág. 52, párr. [0424])                                                                                                                                                                                                                                 | 234 mM (8%) de sacarosa (pág. 9, tabla 1)                                |
| 0,01 % a 0,10 % (p/v) de surfactante no iónico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                            | 100 ppm (0.01%) de Tween 80 (pág. 9, tabla 1)                            |
| 1 mM a 20 mM de antioxidante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                            | 10 mM de Metionina (pág. 11, tabla 9)                                    |
| 10 mg/ml a 200 mg/ml de anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de antígeno del mismo<br><i>CDR de cadena ligera</i><br><i>CDRL1 de SEQ ID NO: 1</i><br><i>CDRL2 de SEQ ID NO: 2</i><br><i>CDRL3 de SEQ ID NO: 3</i>                                                                                                                                                         | Anticuerpo anti PD-1 pembrolizumab (pág. 40, párr [0278], reiv. 20) en una concentración que varía entre 10mg/mL y 30mg/mL (Pág. 52, párr. [0433])                                                                                                                     | No menciona                                                              |



Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

|                                                                                                 |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| CDR de cadena pesada<br>CDRH1 de SEQ ID NO: 6<br>CDRH2 de SEQ ID NO: 7<br>CDRH3 de SEQ ID NO: 8 |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una co-formulación de un anticuerpo anti-TIGIT (y un anticuerpo anti PD-1 para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas (Pág. 51, párr [0399][0408], reiv. 19). En donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende una 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 y, que corresponde al anticuerpo específico anti-TIGIT denominado (18G10) y donde el anticuerpo anti PD-1 puede ser escogido entre pembrolizumab o nivolumab (Pág. 40, párr [0278-0279], reiv. 20). También se divulga que dichos anticuerpos en co-formulación se encuentran en una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL para el anticuerpo anti TIGIT (Pág. 52, párr. [0433]) y una concentración que varía entre 10mg/mL y 30mg/mL para el anticuerpo anti-PD-1, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado, el cual contiene estabilizantes como acetato de sodio 20 mM, 7% de sacarosa y pH 5,5 (Pág. 52, párr. [0423-0424]) para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas pág. 1, párr. [0002]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 14 y la co-formulación divulgada de D2 consiste en que el vehículo de la composición contiene como componentes adicionales histidina, polisorbato 80 y metionina.

No se evidencia un efecto al incluir, en el vehículo de la co-formulación reivindicada, componentes adicionales como histidina, polisorbato y L-metionina, ya que no se presentan resultados de estabilidad para las composiciones que contienen los dos anticuerpos con este vehículo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, ya es divulgado por D3 una formulación farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo monoclonal (TFPI) en una concentración entre 20 mg/mL y 150 mg/mL (pág. 5, párr. [0030], reiv 1) y que dicho anticuerpo se encuentra contenido en un vehículo que comprende 10 mM un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80), 10 mM de un antioxidante (metionina) y que dicha formulación presenta un pH entre 5,5 a 6,0 (pág. 9 a 11, tabla 9, reiv 1). Dichas formulaciones proporcionan una alta estabilidad de los anticuerpos a altas concentraciones (Pág. 16, tabla 6-7) hasta por 3 meses a 5°C y 40°C (tablas 4 a 7), no presentan agregación de proteínas en pequeños volúmenes y son susceptibles al congelamiento y al proceso de liofilización para mejorar la estabilidad de la proteína en condiciones de almacenamiento prolongado (pág. 2, párr. [0007], tablas 4 a 7).

En consecuencia, la persona con conocimiento técnico en la materia estaría motivada a incluir 10 mM de un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80) y 10 mM de un antioxidante (metionina) de la formulación de D3 en el vehículo de la co-formulación de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 14. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Adicionalmente, D2 menciona que 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]).

Las reivindicaciones dependientes 15 a 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 14, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, reivindicación independiente 28 (NC2019/0012356 del 21 de septiembre de 2022) refiere a: “ *Una formulación que comprende: (i) 10 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT; (ii) 10mM de amortiguador L-histidina; (iii) 7% (p/v) de sacarosa; (iv) 0,02% (p/v) de polisorbato 80; y (v) 15 mM de L-metionina; en donde la formulación tiene un pH entre 5,3 y 6,2; y en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152*” (Radicado N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021).

**Tabla 3.** 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<br>Región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 148<br>Región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 152 | Un anticuerpo anti-TIGIT (pág. 1, párr. [0007])<br>Región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 128<br>Región variable de la cadena ligera SEQ ID NO: 132 (Pág. 7, párr. [0022] en una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL (Pág. 52, párr. [0433]) | 20 mg/mL, 50 mg/mL o 100 mg/mL de anticuerpo anti-TFPI (pág. 9, tabla 1) |
| 10 mM de amortiguador de L-histidina                                                                                                                                                                | Acetato de aluminio 20 mM (pág. 52, párr. [0424])                                                                                                                                                                                                             | 10 mM de histidina (pág. 9, tabla 1)                                     |
| 7% (p/v) de sacarosa                                                                                                                                                                                | sacarosa al 7% (pág. 52, párr. [0424])                                                                                                                                                                                                                        | 234 mM (8%) de sacarosa (pág. 9, tabla 1)                                |
| 0,20 % (p/v) de polisorbato 80                                                                                                                                                                      | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                   | 100 ppm (0.01%) de Tween 80 (pág. 9, tabla 1)                            |
| 15 mM de L-metionina                                                                                                                                                                                | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                   | Concentraciones mayores a 10 mM de Metionina (tablas 1 a 9)              |

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación farmacéutica que comprende 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



**Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

152, y es denominado (18G10), el cual está formulado a una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL (Pág. 52, párr. [0433]) junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado, el cual contiene estabilizantes como acetato de sodio 20 mM, 7% de sacarosa y pH 5,5 ((Pág. 51, párr. [0399], Pág. 52, párr. [0424]) para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas pág. 1, párr. [0002]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 28 y la formulación divulgada de D2 consiste en que el vehículo de la composición contiene como componentes adicionales histidina, polisorbato 80 y una concentración específica de L- metionina en la formulación (15mM).

No se evidencia un efecto al incluir en el vehículo componentes adicionales como histidina, polisorbato y L-metionina en una concentración de 15nM; porque no se presentan datos en los cuales se muestre que el cambio de la concentración de metionina afecte los resultados de estabilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, ya es divulgado por D3 una formulación farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo monoclonal (TFPI) en una concentración entre 20 mg/mL a 150 mg/mL (pág. 5, párr. [0030], reiv 1) y que dicho anticuerpo se encuentra contenido en un vehículo que comprende 10 mM un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico ( polisorbato 80), 10 mM de un antioxidante (metionina) y que dicha formulación presenta un pH entre 5,5 a 6,0 (págs. 9 a 11, tabla 9, reiv 1). Dichas formulaciones proporcionan una alta estabilidad, hasta por 3 meses a 5°C y 40°C (tablas 4 a 7), de los anticuerpos a altas concentraciones (Pág. 16, tabla 6-7), no presentan agregación de proteínas en pequeños volúmenes y son susceptibles al congelamiento y al proceso de liofilización para mejorar la estabilidad de la proteína en condiciones de almacenamiento prolongado (pág. 2, párr. [0007], tablas 4 a 7).

Así mismo, el documento D3 establece que componentes de la formulación, como la sacarosa, el polisorbato, histidina y L-metionina cumplen un papel primordial en la estabilidad de los anticuerpos ya que dichas formulaciones pueden aumentar la solubilidad entre 150 y 300 veces previniendo la formación de aglomerados y por consiguiente de turbidez (Párr. 0054). Para el caso de la metionina, el documento D3 establece que este aminoácido se comporta como un antioxidante clave porque reduce la oxidación del anticuerpo durante la elaboración y el almacenamiento (Párr. 0019) y que se pueden usar concentraciones mayores a 10mM (Tablas 4 a 9).

En consecuencia, la persona con conocimiento técnico en la materia estaría motivada a incluir 10 mM de un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80) y adicionar cantidades y que se pueden usar concentraciones mayores a 10mM (Tablas 4 a 9) de la formulación de D3 en el vehículo de la formulación de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 28. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, reivindicación independiente 29 (NC2019/0012356 del 21 de septiembre de 2022) refiere a: “ *Una co-formulación que comprende: (i) 10 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT; (ii) 10mM de amortiguador L-histidina; (iii) 7% (p/v) de sacarosa; (iv) 0,02% de (iv) 0,02% (p/v) de polisorbato 80; (v) 15 mM de L-metionina; y(vi) 10mg/ml de anticuerpo anti-PD-1; en donde la formulación tiene un pH entre 5,3 y 6,2; y en donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; y en donde el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab*” (Radicado N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021).

**Tabla 4.** Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                          | D2                                                                                                                                                                                                                                                               | D3                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Co-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<br>Región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 148<br>Región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 152 | Un anticuerpo anti-TIGIT (pág. 1, párr. [0007])<br>Región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 128<br>Región variable de la cadena ligera SEQ ID NO: 132<br>(Pág. 7, párr. [0022] en una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL (Pág. 52, párr. [0433]) | 20 mg/mL, 50 mg/mL o 100 mg/mL de anticuerpo anti-TFPI (pág. 9, tabla 1) |
| 10 mM de amortiguador 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 azúcar no reductor                                                                                                                                                                | Sacarosa al 7% (pág. 52, párr. [0424])                                                                                                                                                                                                                           | 234 mM (8%) de sacarosa (pág. 9, tabla 1)                                |
| 0,01 % a 0,10 % (p/v) de surfactante no iónico                                                                                                                                                      | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                      | 100 ppm (0.01%) de Tween 80 (pág. 9, tabla 1)                            |
| 15 mM de antioxidante                                                                                                                                                                               | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                      | Concentraciones mayores a 10 mM de Metionina (tablas 1 a 9)              |
| 10 mg/ml de anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de antígeno del mismo                                                                                                                                | Anticuerpo anti PD-1 pembrolizumab (Pag. 40, párr [0278], reiv. 20) en una concentración que varía entre 10mg/mL y 30mg/mL Pág. 52, párr. [0433])                                                                                                                | No menciona                                                              |

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una co-formulación de un anticuerpo anti-TIGIT (y un anticuerpo anti PD-1 para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas (Pág. 51, párr. [0399][0408], reiv. 19). En donde el anticuerpo anti-TIGIT comprende una 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 y, que corresponde al anticuerpo específico anti-TIGIT denominado (18G10) y donde el anticuerpo anti PD-1 puede ser escogido entre pembrolizumab o nivolumab (Pág. 40, párr. [0278-0279], reiv. 20). También se divulga que dichos anticuerpos en co-formulación se encuentran en una concentración que varía entre 20mg/mL y 40mg/mL para el anticuerpo anti TIGIT (Pág. 52, párr. [0433]) y una concentración que varía entre 10mg/mL y 30mg/mL para el anticuerpo anti-PD-1, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado, el cual contiene estabilizantes como acetato de sodio 20 mM, 7% de sacarosa y pH 5,5 (Pág.



Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

52, párr. [0423-0424]) para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas pág. 1, párr. [0002]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 29 y la formulación divulgada de D2 consiste en que el vehículo de la composición contiene como componentes adicionales histidina, polisorbato 80 y una concentración específica de L- metionina en la formulación (15mM).

No se evidencia un efecto al incluir, en el vehículo de la co-formulación reivindicada, componentes adicionales como histidina, polisorbato y una cantidad específica de L- metionina (15nM), ya que no se presentan resultados de estabilidad para las composiciones que contienen los dos anticuerpos con este vehículo, ni se presenta comparación por la adición o no de L-metionina u otros componentes.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, ya es divulgado por D3 una formulación farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo monoclonal (TFPI) en una concentración entre 20 mg/mL y 150 mg/mL (pág. 5, párr. [0030], reiv 1) y que dicho anticuerpo se encuentra contenido en un vehículo que comprende 10 mM un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80), 10 mM de un antioxidante (metionina) y que dicha formulación presenta un pH entre 5,5 a 6,0 (pág. 9 a 11, tabla 9, reiv 1). Dichas formulaciones proporcionan una alta estabilidad de los anticuerpos a altas concentraciones (Pág. 16, tabla 6-7) hasta por 3 meses a 5°C y 40°C (tablas 4 a 7), no presentan agregación de proteínas en pequeños volúmenes y son susceptibles al congelamiento y al proceso de liofilización para mejorar la estabilidad de la proteína en condiciones de almacenamiento prolongado (pág. 2, párr. [0007], tablas 4 a 7). Para el caso de la metionina, el documento D3 establece que este aminoácido se comporta como un antioxidante clave porque, reduce la oxidación del anticuerpo durante la elaboración y el almacenamiento (Párr. 0019) y que se pueden usar concentraciones mayores a 10mM (Tablas 4 a 9).

En consecuencia, la persona con conocimiento técnico en la materia estaría motivada a incluir 10 mM de un amortiguador (histidina), 234 mM (8%) de un azúcar no reductor (sacarosa), entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0,02) de un surfactante no iónico (polisorbato 80) y adicionar y que se pueden usar concentraciones mayores a 10mM (Tablas 4 a 9), de la formulación de D3 en el vehículo de la co-formulación de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 29. Por lo cual se considera obvia.

## 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 |
|------|----------------|----------------------------|----------------------|
| D2   | US2016/0355589 | 1 a 29                     | Nivel Inventivo      |
| D3   | EP3117837      | 1 a 29                     | Nivel inventivo      |

## 7. Respuesta a los argumentos del solicitante

### Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante menciona que:

Página 10 de 17



Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

(...) “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.”

Así mismo, el solicitante argumenta que :

(...) “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” (...)

Esta Oficina informa que se aceptan las modificaciones radicadas el 21 de septiembre de 2022, bajo el número NC2019/0012356. Sin embargo, aunque se caracteriza adecuadamente el anticuerpo y los componentes de la formulación para las reivindicaciones 1 a 17, las reivindicaciones independientes 14 y 18 aún carecen de concisión ya que, aunque describen claramente la estructura del anticuerpo anti-TIGIT no definen el resto de componentes de la formulación y los describen por su función dentro de la formulación. Así mismo, se mantienen los requerimientos en cuanto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio tal como se observa en el ítem 3.2 del presente examen de patentabilidad.

### **Argumentos respecto al examen de nivel inventivo a la luz de las patentes US2016/0355589 (D2) y EP3117837 (D3).**

El solicitante afirma con respecto al análisis realizado a la reivindicación independiente 1 que:

(...)“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”(…)

(...) “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

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

*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 (…)*

*(…) “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”(…)*

Y finalmente el solicitante argumenta;

*(…)“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”(…)*

Respecto a estos argumentos, esta Oficina informa que si bien ya fue definida la formulación y sus componentes en las nuevas reivindicaciones 1 a 27 y 29, se puede observar que los ensayos se realizan para una sola formulación con concentraciones específicas tanto de anticuerpo como de componentes estabilizantes y a diferencia de lo que menciona el solicitante solo se evidencia claramente que la estabilidad para todos los parámetros evaluados como estabilidad del pH, concentración de proteínas, apariencia, las partículas visibles, etc., en algunos casos solo llega a los 6 meses y no 18 meses (ver figuras 1 a 8). Por otro lado, es importante mencionar que las reivindicaciones independientes 1 y 14 hacen referencia a una formulación en donde el rango de concentración tanto para el anticuerpo anti-TIGIT como el anticuerpo anti-PD-1 se encuentra entre 10 mg/ml a 200 mg/ml.

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Complementando lo anterior, esta Oficina aclara que D3 no solo menciona 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). Si bien no se hace una evaluación a un mayor tiempo, se puede observar un comportamiento igual (no formación de agregados y mantenimiento de la integridad del anticuerpo), al presentado por las formulaciones reclamadas en la evaluación de 3 meses.

Así mismo, el documento D3 establece que componentes de la formulación, como la sacarosa, el polisorbato, histidina y metionina cumplen un papel primordial en la estabilidad de los anticuerpos ya que dichas formulaciones pueden aumentar la solubilidad entre 150 y 300 veces previniendo la formación de aglomerados y por consiguiente de turbidez (Párr. 0054) y, menciona que uno de los problemas de este tipo de formulaciones es el proceso de glicación del anticuerpo y que por tal razón se requiere el uso de aminoácidos de carga positiva como la histidina, arginina o lisina como amortiguadores, en este tipo de formulaciones (Párr. 0058). Para el caso de la metionina, el documento D3 establece que este aminoácido se comporta como un antioxidante clave porque, reduce la oxidación del anticuerpo durante la elaboración y el almacenamiento (Párr. 0019)

Es así que, a la luz de las enseñanzas tanto del documento D2 como del documento D3, una persona con conocimiento técnico en la materia estaría motivada a incluir 10 mM histidina, 234 mM (8%) de sacarosa, entre 100 ppm -200ppm (0.01%-0.02) de polisorbato 80 y 10 mM de L -metionina de la formulación de D3 en el vehículo de la formulación de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

#### **Argumentos respecto al examen de nivel inventivo a la luz de las patentes US2016/0304607 (D1) y US2016/0355589 (D2)**

El solicitante afirma con respecto al análisis realizado a la reivindicación independiente 14 que:

*(...)“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 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”(...)*

Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Y finalmente el solicitante argumenta;

*(...) “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 simple”(…)*

Esta Oficina informa que, lo mencionado en la descripción, específicamente en el ejemplo 8, no da evidencia de datos de estabilidad para la formulación que contiene el anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-PD-1 reclamada en las reivindicaciones 14 a 27 y 29, y que el ejemplo 8 solo plantea la realización de la evaluación de dichas formulaciones por inspección visual, concentración de proteínas, Microwflow Imaging (MFI) (evaluación de partículas), cromatografía de exclusión de tamaño de modo mixto (SEC) (evaluación de agregación), IEX (evaluación de variantes de carga) y UP-SEC (evaluación de agregación) y establece que “se espera que los anticuerpos, cuando se formulan conjuntamente, se comporten bien, de forma similar a las formulaciones de anticuerpos simples” y no muestra datos que soporten esta estabilidad a ningún tiempo, por lo cual no se puede inferir un efecto técnico sorprendente.

Se aclara que, de acuerdo con el capítulo reivindicatorio modificado, D1 no afecta el nivel inventivo. Sin embargo, a la luz de la combinación entre D2 y D3 se puede inferir que la combinación mediante una co-formulación de un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti PD-1 (pembrolizumab) para el tratamiento del cáncer y enfermedades infecciosas en un vehículo farmacéuticamente adecuado y bajo la presencia de sustancias estabilizantes cuando se formulan conjuntamente, se comporten bien, de forma similar a las formulaciones de anticuerpos simples. De tal forma que se sigue manteniendo la objeción de nivel inventivo para las reivindicaciones 14 a 27 y 29 tal como se evidencia en el ítem 5.1 del presente estudio de patentabilidad.

Por otra parte, tanto D2 como D3 afectan el nivel inventivo de la reivindicación 28, 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, se aclara que D2 sí 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,

Oficio N° **20193** de **9 de diciembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

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° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |   |                                            |   |           |   |                                        |              |        |  |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--------------|--------|--|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |              |        |  |
| NC2019/0012356                                             |   | 1°                                         |   | 2°        |   | 3°                                     | x            | 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<br>(DD/MM/AÑO) |   |                                            |   | Prioridad |   |                                        | Presentación |        |  |
| 02/05/2017                                                 |   |                                            |   | x         |   |                                        | 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 29                                                                                                                                                                                                                         |                                                 |
| Palabras clave utilizadas                   | Formulations anti-TIGIT<br>Formulations anti-TIGIT and anti-PD1<br>Combination anti-TIGIT and anti-PD1<br>Stability buffer (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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                  | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| SIPI                                              | NC2019/0012143                                                        | 30/10/2019                                      | -                                      | -                                                                                                                                                          | A                                             |
| ISA Lens                                          | US2016/0355589                                                        | 08/12/2016                                      | 1 a 29                                 | 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                                             |
|                                                   | US2016/0176963                                                        | 08/12/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                          | Y                                             |
|                                                   | US2012/0128687                                                        | 23/06/2012                                      | -                                      | -                                                                                                                                                          | A                                             |
|                                                   | WO2017/112621                                                         | 24/05/2012                                      | -                                      | -                                                                                                                                                          | P, A                                          |
| SNTNex                                            | WO2017/059095                                                         | 06/04/2017                                      | -                                      | A                                                                                                                                                          | -                                             |
|                                                   | WO2017/053748                                                         | 30/03/2017                                      | -                                      | A                                                                                                                                                          | -                                             |
| Google Patents EPO                                | EP3117837                                                             | 18/01/2017                                      | 1 a 29                                 | 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 01/01/2007 Pharm Sci                                 | 01/01/2007                                      | -                                      | -                                                                                                                                                          | A                                             |
|                                                   | Warne W, N, European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics  | 13/03/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                                                          | A                                             |



Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| Patbase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO2017/030823  | 23/02/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO2017/030823  | 23/02/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO2017/040864  | 09/03/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US2016/0304607 | 20/10/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
| USPTO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | US 20140227250 | 14/08/2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 20110171217 | 14/07/2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 20160244521 | 25/08/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US2012/0183531 | 19/07/2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
| JPO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | JP 2016525117  | 22/01/2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO2017048824   | 23/03/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
| <div>(<sup>1</sup>) Cita completa literatura no patente (LNP)</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</div> <div>O</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                | Wang W, et al. (2007). Antibody structure, instability, and formulation. <i>J Pharm Sci</i> ; 96(1):1-26. Recuperado de: <a href="https://doi.org/10.1002/jps.20727">https://doi.org/10.1002/jps.20727</a>                                                                                                                                         |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                | 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: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.004">https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.004</a> . |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |
| <div>(<sup>2</sup>) Categorías de documentos citados</div> <div><div><div>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</div><div>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</div><div>“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.</div><div>“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.</div><div>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</div></div><div><div>“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.</div><div>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</div><div>“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.</div></div></div> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: (20/10/2022)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |