

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de noviembre de 2019, con el N° NC2019/0012356, por MERCK SHARP & DOHME CORP., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1) Y MÉTODOS PARA SU USO", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/030516 del 1 de mayo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., la cual una vez fue estudiada por el Despacho, no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se expone a continuación.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Solicita la sociedad opositora que se niegue el beneficio patentario de la presente solicitud, dado que incumple los requisitos materiales de patentabilidad de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Menciona que existe arte previo que incide sobre el nivel inventivo de la solicitud, tal como el documento US2016176963 del 23 de junio de 2016, titulado "Antibodies to TIGIT", en el cual se revela un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a TIGIT (inmunoreceptor de células T humanas con dominios Ig e ITIM) con "*un dominio variable de cadena pesada i) CDRH1 que comprende la secuencia de SEC ID N°: 14, 20, 26 o 32; (...) 28 o 34; y b) un dominio variable de cadena ligera que (...)37*".

Adicionalmente, la sociedad opositora cita el documento US2012128687 del 24 de mayo de 2012, titulado "Novel antibody formulation", en donde se divulga una formulación líquida que comprende de "*1 a 200mg/ml de un anticuerpo contra OX40L, 1 a 100 mM de un tampón seleccionado de acetato de histidina y acetato de sodio; (...) (c) un agente de tonicidad seleccionado de trehalosa 200 mM y arginina HCl 130 mM.*"; un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80 y un copolímero de polietileno-propileno; un estabilizador seleccionado de azúcares y aminoácidos como sacarosa, trehalosa, arginina, glicina, histidina y metionina a una concentración de 10 mM; y un agente de tonicidad seleccionado de cloruro de sodio, aminoácidos y azúcares, tal como la trehalosa en aproximadamente 200 mM y arginina en aproximadamente 130 mM; así como acetato de histidina en una cantidad de 20 mM a pH 5,8, reivindicando "*una formulación líquida farmacéutica que comprende 150 mg / ml de un anticuerpo humano contra OX40L humano y (...)200 mM de trehalosa*".

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Finalmente, la sociedad opositora remite el documento US2014227250 del 14 de agosto de 2014 titulado “*Stable formulations of antibodies to TSLP*”, en el cual se divulga una formulación que comprende un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno de este a una concentración de entre aproximadamente 40 mg/ml y 100 mg/ml y un tampón de histidina. Menciona que la formulación además comprende un tensioactivo que es polisorbato 80 y el estabilizador sacarosa, señalando que la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,5 y que está liofilizada, la cual después de la reconstitución comprende: “a) 40-100 mg / ml de anticuerpo anti-TSLP, (...)pH 5,0-pH 6,0” y que también se reivindica una formulación en donde el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la “*secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una cadena pesada que comprende (...)las secuencias CDR de SEQ ID NOs: 6, 7 y 8*”.

Con base en las consideraciones previas, la sociedad opositora afirma que es evidente que la solicitud carece de nivel inventivo, dado que formulaciones estables de anticuerpo anti anti-TIGIT solos y en combinación con anticuerpos receptores de muerte programada 1 (pd-1) se derivan en forma obvia del arte previo y resultaría fácilmente alcanzable para una persona medianamente versada en la materia técnica respectiva.

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

En respuesta a los argumentos de la sociedad opositora, el solicitante señala que la presente invención reclama una formulación que comprende un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de unión a antígeno de este, un amortiguador, un azúcar no reductor, un tensioactivo no iónico y un antioxidante; los cuales se encuentran definidos mediante las concentraciones y/o cantidades en la composición.

El solicitante afirma que teniendo en cuenta el arte previo citado por el Opositor, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera inequívocamente a desarrollar las formulaciones reclamadas, dado que ninguno de los documentos enseña los ingredientes particulares en las cantidades/concentraciones reclamadas en una formulación de anticuerpos anti-TIGIT.

Respuesta de la Oficina

Una vez analizados los argumentos previos, esta Oficina aclara que el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual modificó el alcance de la solicitud a co-formulaciones que comprenden de 10 a 200mg/ml de un anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de fijación a antígeno del mismo que comprende tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID No: 111 a 113 y tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID No 108, 154 y 110; de 10 a 200mg/ml de un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de fijación a antígeno del mismo que comprende tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID No: 1 a 3 y tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID No 6 a 8; de 5 mM a 20 mM de amortiguador de L-histidina o acetato de sodio; del 6 % al 8 % (p/v) de sacarosa o trehalosa; del 0,01 % a 0,10 % (p/v) de polisorbato 80 o polisorbato 20 y del 1 mM a 20 mM de L-metionina.

Respecto al documento US2016176963, esta Oficina se permite indicar que, aunque revele anticuerpos anti-TIGIT, este no divulga el anticuerpo específico reclamado en la solicitud, el cual comprende tres CDRs de cadena ligera SEQ ID No: 111 a 113 y tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID No 108, 154 y 110. Además, se evidencia que las composiciones, excipientes y la adición de un anticuerpo anti-PD1 en la formulación son divulgados de forma general dentro de una lista amplia y genérica de componentes, por lo cual, se considera que el documento US2016176963 no sugiere la invención.

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Ahora bien, sobre los documentos US2012128687 y US2014227250, esta Oficina encuentra que dichos documentos tampoco son relevantes para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, puesto que se dirigen a anticuerpos en donde los antígenos de unión son diferentes (OX40L y el TSLP). Se evidencia que aun cuando divulguen y prueben formulaciones que comprenden un amortiguador de L-histidina o acetato de sodio; sacarosa o trehalosa; polisorbato 80 o polisorbato 20 y metionina de forma general, sus enseñanzas no sugieren solas o en combinación con el documento US2016176963, co-formulaciones como las reclamadas en el capítulo reivindicatorio modificado por el solicitante.

Sin embargo, es oportuno aclarar que, tras realizar la búsqueda en el estado de la técnica, esta Oficina encontró los documentos US2016/0355589 y EP3117837 en los que se divulgan los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD1 que comprenden las mismas secuencias reclamadas en la presente solicitud, así como los diferentes excipientes de la formulación de la invención, cuyo análisis se expondrá en la parte considerativa del presente documento.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20193 de 9 de diciembre de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0012356 el 14 de abril de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 14 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0012356 el 14 de abril de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema técnico planteado 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 proporciona una formulación de un anticuerpo anti-TIGIT, o un fragmento de fijación al antígeno de este, que comprende (i) un anticuerpo anti-TIGIT, o un fragmento de fijación al antígeno de este; (ii) un amortiguador, (iii) un azúcar no reductor; (iv) un tensioactivo no iónico; y (v) un antioxidante, la cual puede comprender, además, un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, pembrolizumab o nivolumab.

Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”*.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 no se encuentra debidamente sustentada en la descripción, puesto que hace referencia a un rango de concentración de entre 10 mg/ml y 200 mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti- PD-1. Sin embargo, en el capítulo descriptivo solo se evidencian co-formulaciones que comprenden 20 mg/ml de pembrolizumab y 20mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, de manera que no se evidencia de que toda la generalización reclamada presente algún tipo de efecto técnico o resuelva el mismo problema objetivo.

Las reivindicaciones 5 y 13 no son claras, ya que con la expresión *“la formulación está congelada al menos debajo de -70°C”* se define a la composición en términos de un resultado a alcanzar cuando se somete a determinadas condiciones de temperatura. Sin embargo, esta información no corresponde a características técnicas esenciales de una composición, pues esta se debe caracterizar en términos de los componentes y las proporciones de cada uno estos en la formulación.

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 formulations”	18 de enero de 2017

El documento D2¹ divulga anticuerpos anti-TIGIT, así como al uso de estos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer y enfermedades infecciosas (Resumen).

El documento D3² divulga formulaciones de anticuerpos y otras proteínas libres de sal que son sustancialmente isosmóticas y de baja viscosidad, así como métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando las formulaciones descritas (Resumen).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la*

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053938463/publication/US2016355589A1?q=US2016%2F0355589>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049162239/publication/EP3117837A1?q=EP3117837>

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Una formulación que comprende: (...)”* (Radicado N° NC2019/0012356 el 14 de abril de 2023).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

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

[illegible]

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

(v) 1 mM a 20 mM de L-metionina; y	—	10 mM de Metionina (pág. 9, Tabla. 1)
(vi) 10mg/ml a 200mg/ml de un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de fijación a antígeno del mismo, que comprende: Tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO: 1 SEQ ID NO: 2 SEQ ID NO: 3 Tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO:6 SEQ ID NO:7 SEQ ID NO:8; <u>o</u> Una región ligera variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:4, y Una región pesada variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:9, y	Un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión al mismo, Tal como pembrolizumab, el cual comprende: Una región ligera variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:34 Una región pesada variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:33 (pág. 58, Tabla. 4, SEQ ID 33 y 34) (Reiv. 18 a 20) (párr. [0278])	—

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo (pág. 52, párr. [0433]), el cual puede comprender una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 132 (Pág. 7, párr. [0022]), con los CDRs de SEQ ID NO 91, 92, 93; y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 128 que comprende tres CDRs de SEQ ID NO: 88, 134, 90; cuyas secuencias presentan 100 % de identidad respecto a las secuencias de la solicitud SEQ ID NO: 148 y 152 que contienen los tres CDRs de cadena ligera 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 CDRH1 de SEQ ID NO: 108, CDRH2 de SEQ ID NO: 154, y CDRH3 de SEQ ID NO: 110 (pág. 7, párr. [0022]), 20 mM de acetato de sodio, 7% de sacarosa (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399])(pág. 52, Ej. 7, párr. [0423] y [0424]))(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449]) y un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión al mismo, tal como pembrolizumab, el cual contiene una región ligera variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:34 y una región pesada variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:33 (pág. 58, Tabla. 4, SEQ ID 33 y 34) (Reiv. 18 a 20) (párr. [0278]), en las cuales se incluyen los tres CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO: 1 a 3, y los tres CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO:6 a 8 del anticuerpo anti-PD1 de la solicitud. Dichas formulaciones son útiles 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 la composición de la solicitud incluye polisorbato 80 o 20, metionina y concentraciones entre 10 y 200mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD1.



Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

No se evidencia un efecto asociado a incluir polisorbato 80 o 20, metionina y concentraciones entre 10 y 200mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD, dado que la solicitud solo desarrolla y evalúa en términos de la interacción de difusión positiva (KD) una única co-formulación de anti-TIGIT y anti-PD, sin probar o comparar el efecto de la inclusión específica de los polisorbatos, la metionina o de variaciones en las concentraciones de los anticuerpos.

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

Sin embargo, el incluir 0.01% de Tween 80 o 0.02% de Tween 20, 10 mM de metionina y concentraciones de 20 mg/mL, 50 mg/mL o 100 mg/mL de un anticuerpo para obtener una formulación, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a 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), el cual se encuentra contenido en un vehículo que comprende 10 mM un amortiguador histidina, 234 mM (8%) de sacarosa, 100 ppm (0.01%) de polisorbato 80 o 200 ppm (0.02%) de polisorbato 20 y 10 mM de metionina, presentando un pH entre 5,5 y 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 normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir 0.01% de Tween 80 o 0.02% de Tween 20, 10 mM de metionina y concentraciones de 20 mg/mL, 50 mg/mL o 100 mg/mL del documento D3 en las composiciones de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab (Reiv. 18 a 20) (párr. [0278]), que las formulaciones son líquidas o reconstituídas (pág. 44, párr. [0337]), que el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 132 (pág. 7, párr. [0022]), y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 128, cuyas secuencias presentan 100 % de identidad respecto a las secuencias de la solicitud SEQ ID NO: 148 y 152, un dominio constante de cadena pesada de IgG1 humana de SEQ ID NO:86 y un dominio constante de cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 (pág. 13, párr. [0053] a [0055]). Las formulaciones de anticuerpos anti-TIGIT y de anticuerpos anti-PD1 de D2 tienen pHs entre 5.5 y 7,3 (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399]) (pág. 52, Ej. 7, [0423][0424])(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 14 está referida a: *“Una co-formulación que comprende: (...)”* (Radicado N° NC2019/0012356 el 14 de abril de 2023).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 14, y las reveladas en los documentos D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

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

Características esenciales	D2	D3
Una co-formulación que comprende:	Una composición que comprende: (Reiv. 18 a 20) (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399])(pág. 52, Ej. 7, [0423][0424]))(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449])	Una formulación que comprende: (pág. 9, Tabla. 1)
(i) 10 mg/ml de anticuerpo anti-TIGIT que comprende: Una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:148 Una región ligera variable que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:9, y	Un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de fijación a antígeno del mismo Región ligera que comprende SEQ ID NO 132 Región pesada que comprende SEQ ID NO 128 (pág. 7, párr. [0022])(Reiv. 18 a 20)(pág. 103)	1 a 150 mg/mL de anticuerpo anti-TFPI (Reiv. 1) (pág. 9, Tabla. 1)
(ii) 10 mM de amortiguador de L-histidina	20 mM de acetato de sodio (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399])(pág. 52, Ej. 7, [0423][0424]))(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449])	10 mM de histidina (pág. 9, Tabla. 1)
(iii) 7% (p/v) de sacarosa	7% de sacarosa (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399])(pág. 52, Ej. 7, [0423][0424]))(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449])	234 mM (8%) de sacarosa (pág. 9, Tabla. 1)
(iv) 0,02% de polisorbato 80	—	50 a 200 ppm (0.005% a 0.02%) de un polisorbato, tal como el polisorbato 80 (pág. 9, Tabla. 1)(pág. 4, párr. [0018])
(v) 15 mM de L-metionina	—	10 mM de Metionina (pág. 9, Tabla. 1)
(vi) 10mg/ml de pembrolizumab	Un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión al mismo, tal como pembrolizumab, el cual comprende: (pág. 58, Tabla. 4, SEQ ID 33 y 34) (Reiv. 18 a 20) (párr. [0278])	—
pH entre 5.3 y 6,2	pHs entre 5.5 y 7,3 (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399]) (pág. 52, Ej. 7, [0423][0424]))(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449])	pH de 5.5 y 6 (pág. 9, Tabla. 1)

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 14 porque divulga composiciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT (pág. 52, párr. [0433]), el cual puede comprender una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 132 (Pág. 7, párr. [0022]) y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 128; cuyas secuencias presentan 100 % de identidad respecto a las secuencias de la solicitud SEQ ID NO: 148 y 152 de la solicitud (pág. 7, párr. [0022]), 20 mM de acetato de sodio, 7% de sacarosa (pág. 51, Ej. 5, párr. [0399])(pág. 52, Ej. 7, [0423][0424])(pág. 53, Ej. 8, párr. [0448][0449]) y un anticuerpo anti-PD1, tal como pembrolizumab. Dichas formulaciones son útiles para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas (pág. 1, párr. [0002]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 14 y la formulación divulgada de D2 consiste en que la composición de la solicitud incluye 10 mM de amortiguador de L-histidina, 0,02% de polisorbato 80, 10 mM de metionina y concentraciones de 10mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD1.

No se evidencia un efecto asociado a 10 mM de amortiguador de L-histidina, 0,02% de polisorbato 80, 10 mM de metionina y concentraciones de 10mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD1, dado que la solicitud solo desarrolla y evalúa en términos de la interacción de difusión positiva (KD) una única co-formulación de anti-TIGIT y anti-PD, sin probar o comparar el efecto de la inclusión específica de los polisorbatos, la metionina o de variaciones en las concentraciones de los anticuerpos o de dichos excipientes en la co-formulación ilustrada.

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

Sin embargo, el incluir 10 mM del amortiguador L-histidina, 0,02% de un polisorbato, metionina y concentraciones de entre 1 y 150 mg/ml de un anticuerpo para obtener una formulación, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a una formulación farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo monoclonal (TFPI) en una concentración de entre 20 mg/mL y 150 mg/mL (pág. 5, párr. [0030], Reiv. 1), el cual se encuentra contenido en un vehículo que comprende 10 mM un amortiguador histidina, 234 mM (8%) de sacarosa, 100 ppm (0.01%) de polisorbato 80 o 200 ppm (0.02%) de polisorbato 20 y 10 mM de metionina, presentando un pH entre 5,5 y 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).

Además, el documento D3 establece que la adición de surfactantes no iónicos como los polisorbatos estabilizan la emulsión durante el procesamiento y almacenamiento por reducir la interacción interfacial y prevenir la adsorción, y que la metionina se comporta como un antioxidante clave porque reduce la oxidación del anticuerpo durante la elaboración y el almacenamiento (pág. 4, párr. [0019]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir 10 mM de amortiguador de L-histidina, 0,02% de un polisorbato como polisorbato 80, 10 mM de metionina y concentraciones de 10mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD1

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

del documento D3 en las composiciones de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 14. Por lo cual se considera obvia.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que con relación a la falta de soporte en el capítulo descriptivo, la nueva reivindicación 1 se modificó para definir los componentes de la formulación, haciendo referencia a composiciones plenamente definidas por sus componentes y concentraciones, señalando que *“la patentabilidad de las reivindicaciones que reclaman composiciones radica en la novedad y (...) no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva”* y que *“la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible”*

Respecto a los argumentos previos, esta Oficina mantiene la objeción de que el rango de concentraciones entre 10 mg/ml y 200 mg/ml de los anticuerpos anti-TIGIT y anti- PD-1 no se considera como una generalización razonable de las co-formulaciones desarrolladas, dado que en la solicitud solo se ilustro una única co-formulación que comprendía 20 mg/ml de pembrolizumab y 20mg/ml del anticuerpo anti-TIGIT, lo que no incluye ni sustenta a toda la generalidad reclamada de concentraciones de anticuerpos anti-TIGIT y anti- PD-1 como lo afirma el solicitante.

Por otro lado, el solicitante señala que, con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, la presente solicitud está enfocada en proporcionar una co-formulación estable en la cual se reduce la cantidad de oxidación del aminoácido metionina en la posición 105 dentro de una CDR de cadena pesada del anticuerpo pembrolizumab cuando se expone a la luz, por lo que resulta claro que la presente solicitud reconoce y resuelve este problema que no se había identificado en el estado del arte, de modo que una persona medianamente versada en la materia no podría haber tenido una expectativa razonable de éxito para resolver un problema que no era conocido.

Esta Oficina se permite indicar, que contrario a lo afirmado por el solicitante, la solicitud no se enfoca en proporcionar una co-formulación estable en la cual se reduce la cantidad de oxidación del aminoácido metionina en la posición 105, puesto que dentro de los 8 ejemplos desarrollados en el capítulo descriptivo, los ejemplos 1 a 7 se orientaron en el desarrollo de formulaciones que comprendían un anticuerpo anti-TIGIT sin la adición de pembrolizumab; y únicamente en el ejemplo 8 se ilustro una co-formulación de 20mg/ml de un anticuerpo anti-TIGIT, 20mg/ml de un anticuerpo antiPD-1, 7% de sacarosa, 0.02% de polisorbato 80, 10 mM de L histidina y 10 mM de L-metionina. Se aclara que en el ejemplo 8 solo se plantea que la estabilidad se mediría mediante inspección visual, concentraciones de proteína, Microwflow Imaging (MFI) (evaluación de partículas), cromatografía de exclusión de tamaño de modo mixto (5 SEC) (evaluación de agregación, IEX (evaluación de variantes de carga) y UP-SEC (evaluación de agregación), sin embargo, no se proporcionan datos experimentales asociados a los resultados de las pruebas planteadas con los que sea posible evidenciar algún tipo de efecto técnico, en este ejemplo solamente se menciona que la interacción de difusión entre las proteínas es positiva (KD) y que con dicho resultado se espera que cuando los anticuerpos se formulan conjuntamente se comporten bien; lo que no se relaciona con el efecto que pretende

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

mostrar el solicitante, en el cual “se reduce la cantidad de oxidación del aminoácido metionina en la posición 105 dentro de una CDR de cadena pesada del anticuerpo pembrolizumab”; mencionado únicamente de forma general en la página 26 de la descripción.

El solicitante afirma que D2 y D3 no enseñan ni sugieren una formulación de anticuerpo anti-TIGIT que comprenda el anticuerpo mencionado en particular en una cantidad específica formulada con los componentes particulares de las reivindicaciones 1 y 14, y mucho menos una co-formulación de un anticuerpo anti-TIGIT con un anticuerpo anti-PD1, con todas las características reclamadas, por lo que no se encontraría motivación para modificar D2 para obtener una formulación como la reclamada; que ni D2 ni D3 mencionan el problema de oxidación Met105 en CDRH3, por lo que una persona versada en la materia no habría podido obtener las co-formulaciones y además conseguir la estabilidad frente al problema de la oxidación en Met105 de la CDRH3 dentro de dicha co-formulación con otro anticuerpo y excipientes específicos; que en el momento en que se desarrolló la presente invención, la obtención de co-formulaciones no era una práctica común, y que solamente a partir de las enseñanzas de D2 de una terapia de combinación de un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-PD1 no sería suficiente para motivar a la persona medianamente versada en la materia para obtener una co-formulación de anticuerpos, cuyas falencias no son suplidas por las formulaciones divulgadas en D3. El solicitante reitera que la terapia combinada (como se enseña en D2) abarca la administración conjunta de dos anticuerpos formulados por separado, concluyendo que la invención no habría podido ser dilucidada ni prevista a partir de la información aportada por los documentos citados.

En referencia a los argumentos previos, esta Oficina se permite indicar que D2 sí sugiere una co—formulación de un anticuerpo anti-TIGIT con un anticuerpo anti-PD1, ya que se divulga de forma explícita en las reivindicaciones 18 a 20, una composición que comprende un anticuerpo anti-TIGIT, un vehículo farmacéuticamente aceptable y pembrolizumab. De hecho, D2 prueba que la administración de formulaciones de un anticuerpo anti-TIGIT y de un anticuerpo anti-PD1 proporciona una mayor respuesta en la reducción de volúmenes de tumores en comparación con el anticuerpo anti-TIGIT aislado (pág. 51, párr. [0408]), divulgando formulaciones específicas que comprenden un anticuerpo anti-PD1, 20 mM de acetato de sodio, 7% de sacarosa (pág. 51, párr. [0399]); y composiciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT en 20 mM de acetato de sodio con 9% de sacarosa (pág. 52, párr. [0424]), cuyos amortiguadores y crioprotectores son los mismos a los reclamados en la presente solicitud. Además, la adición de tensioactivos (polisorbato) y antioxidantes (metionina) es una práctica ampliamente conocida en el campo técnico para la estabilización de soluciones de anticuerpos como se precisa en el documento D3, de manera que una persona con conocimiento técnico en la materia sí encontraría suficientes enseñanzas en D2 y D3 para la obtención de las co-formulaciones reclamadas, más aun cuando no se evidencia algún tipo de efecto técnico asociado con las diferencias entre la composición de la solicitud y las composiciones de D2; dado que no se prueba o compara el efecto de la inclusión específica de los diferentes excipientes o de las variaciones de las concentraciones de los distintos componentes de la formulación. Adicionalmente, se reitera al solicitante que la solicitud tampoco demuestra que las formulaciones de la invención reduzcan la cantidad de oxidación del aminoácido metionina en la posición 105 dentro de una CDR de cadena pesada del anticuerpo pembrolizumab como se discutió con anterioridad.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, esta Oficina se permite indicar que las enseñanzas de los documentos D2 y D3 son relevantes para afectar el nivel inventivo de las composiciones de la presente solicitud, y como consecuencia de ello, el objeto de la invención no cumple con los requerimientos para su concesión.

Resolución N° 29982

Ref. Expediente N° NC2019/0012356

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0012356 del 22 de diciembre de 2021, solicitó la modificación del título a: “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-TIGIT SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1)”, la cual no se acepta porque el alcance de la solicitud se restringió a las co-formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-PD-1. Teniendo en cuenta lo anterior y el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMULACIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-TIGIT Y ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1)”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

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

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-TIGIT Y ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1)”.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a MERCK SHARP & DOHME CORP., y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de mayo de 2023



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.05.31
17:01:53 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.