

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 17973

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

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 22 de junio de 2022 con el N° NC2022/0008684, por REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-CD20 X ANTI-CD3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/064025 del 9 de diciembre de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 966 el 30 de junio de 2022, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor refiere que *“La solicitud colombiana en trámite NC2022/0008684 que se refiere a formulaciones de anticuerpos terapéuticos, anticuerpo biespecífico humano que se une específicamente a CD20 humano y CD3 humano (...), no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos (...) Las reivindicaciones hacen alusión a una formulación farmacéutica acuosa que comprende un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD20 humano y un segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3 humano (...) Teniendo en cuenta la información presentada en la reivindicación principal, se observa una evidente falta de concisión ya que ni la proteína del anticuerpo biespecífico ha sido definida de forma precisa, sino que por el contrario representa cualquier combinación posible entre (A1-HCDR1, A1-HCDR2 y A1-HCDR3) ó (A2- HCDR1, A2-HCDR2 y A2-HCDR3) y (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) (...) Adicionalmente, se desea manifestar que la definición del anticuerpo biespecífico podría incluir anticuerpos ampliamente empleados en la práctica médica, tales como Rituximab, que también podría tener actividad de unión para ambos antígenos como a CD3 y CD20, de manera que podría estar incluido dentro de la reivindicación principal de la presente solicitud. Dado que el anticuerpo Rituximab es una tecnología muy empleada, se considera que debe tener en cuenta cual es el alcance exacto de la protección solicitada por el presente expediente NC2022/0008684 Por lo tanto, la reivindicación 1 incurre en una falta de claridad y concisión. En cuanto a las reivindicaciones 2 a 8 se observa que se refieren a la cantidad de anticuerpo dentro de la formulación (...) Sin embargo, se considera que el rango definido por tales reivindicaciones posee una amplitud que excede lo razonablemente probado por la solicitud, pues puede variar entre 1 mg/ml y 160 mg/mL, rango en el cual la actividad, la inmunogenicidad, la estabilidad y la seguridad seguramente varían considerablemente siendo este rango bastante amplio (...) Según lo anterior, las*

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

reivindicaciones 2 a 8 incurren en una falta de concisión referente a la cantidad de anticuerpos en la composición de interés.”

El opositor agrega que “(...) Las reivindicaciones 21 a 35 se refieren a 13 diferentes formulaciones en las cuales varían los porcentajes de cada ingrediente (...) En adición a lo anterior, se observa que las formulaciones de las reivindicaciones 50 a 52 se definen de acuerdo al porcentaje de identidad de las secuencias citadas para definir el anticuerpo de la reivindicación 1 (...) Se considera que las reivindicaciones 50 a 52 no definen de forma inequívoca el anticuerpo biespecífico, ya que además a que no identifica la secuencia completa del anticuerpo, en cuanto a su longitud y caracterización aminoacídica, también permite variar la parte supuestamente esencial, lo cual le resta concisión y claridad al capítulo reivindicatorio. Adicionalmente, la reivindicación 65 se refiere a una formulación que contiene 2 mg de anticuerpo (...) Se observa que dicha reivindicación se refiere de forma redundante a la materia incluida en las reivindicaciones 21, 22 y 23. El mismo caso se observa entre la reivindicación 68 y las reivindicaciones 24, 25 y 26; y la reivindicación 71 y las reivindicaciones 30 a 32 (...) Como se observa, las reivindicaciones 37 a 49 mencionan una formulación farmacéutica que se define mediante la concentración de formación de HMW (...) Se considera que el porcentaje de especies de HMW es un parámetro que no define sustancialmente la formulación de interés, sino que se refiere a lo que la formulación NO debería contener dentro del marco de calidad de tales formulaciones, siendo un resultado a alcanzar o una exclusión que no es clara en este caso. Por lo tanto, las reivindicaciones 37 a 49, y 85 fallan en definir tales composiciones y no pueden ser aceptables en el capítulo reivindicatorio (...) Se observa que existen elementos como la jeringa, el vial, el estuche o las instrucciones de uso que no constituyen la formulación farmacéutica de interés. Más precisamente, se considera que estos elementos pertenecen a otros campos técnicos, como lo puede ser ingeniería mecánica, en el caso particular de una jeringa. Por lo tanto, si la materia de dichas reivindicaciones es esencial, las reivindicaciones 86 a 102 y 112 a 121 deben ser retiradas del capítulo reivindicatorio y deben ser analizadas por separado.”

Con respecto al estado de la técnica, el opositor argumenta que “El artículo científico de acceso abierto publicado por Smith, E., Olson, K., Haber, L; (2016), titulado: “A novel, native-format bispecific antibody triggering T-cell killing of B-cells is robustly active in mouse tumor models and cynomolgus monkeys” En: Scientific Reports (...) Se observa que el documento citado se refiere a la estrategia antitumoral que incluye un anticuerpo biespecífico CD20 y CD3, al igual que se refiere la reivindicación 1 de la presente solicitud (...) Adicionalmente, Smith y col., 2016, enseñan que es posible aplicar las modificaciones His435/Tyr436 en la estructura IgG1, e incluso IgG4, como se menciona en las reivindicaciones 77, 78 y 79 del caso en estudio (...) Así mismo, la anterioridad revela el uso de formulaciones intravenosas para la administración del anticuerpo biespecífico en una concentración de 25mg/mL, las cuales además contienen histidina y polisorbato 80, tal y como se presenta a lo largo del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud (...) Las enseñanzas de Smith y col, (2016) también sugieren que la actividad de Rituximab puede estar contemplada como competitiva de dichos anticuerpos biespecíficos CD20 y CD3. En este punto se observa que el alcance de la reivindicación 1 es tan amplio que puede amparar a un agente de amplios usos como lo es Rituximab (...) Teniendo en cuenta lo anterior, se concluye que las enseñanzas de Smith y col, 2016, afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud de patente, puesto que anticipaban los anticuerpos biespecíficos CD20 y CD3 de la presente solicitud, así como las formulaciones que los comprenden”

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Como respuesta a los argumentos del opositor, el solicitante se pronuncia en los siguientes términos:

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

“Al respecto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Opositor en tanto la definición del anticuerpo biespecífico que comprende la formulación farmacéutica que aquí se reclama es adecuada y cumple a cabalidad con las disposiciones de la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC) (...) Particularmente, la formulación reclamada comprende un anticuerpo biespecífico en donde el primer dominio de unión al antígeno se une específicamente a CD20 humano y se define de manera clara en términos de las secuencias de sus 3 CDRs de cadena pesada de SEQ ID NOS: 7, 8 y 9 (A1-HCDR1, A1-HCDR2 y A1-HCDR3) y las 3 CDRs de cadena ligera de SEQ ID NOS: 13, 14 y 15 (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), y el segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3 humano se define del mismo modo, en función de las secuencias de sus 3 CDRs de cadena pesada de SEQ ID NOS: 10, 11 y 12 (A2-HCDR1, A2-HCDR2 and A2-HCDR3), y sus 3 CDRs de cadena ligera de SEQ ID NOS: 13, 14 y 15 (LCDR1, LCDR2 and LCDR3). Así pues, contrario a las afirmaciones del Opositor, no hay lugar a cualquier combinación entre los CDRs de cadena pesada del primer o segundo dominio y los CDRs de cadena ligera, y mucho menos hay alguna posibilidad de que el Rituximab se encuentre cubierto por el alcance de la Reivindicación 1 únicamente por el hecho de tener en común la actividad de unión para ambos antígenos. Respecto a este último aspecto, considero oportuno resaltar que la estructura del anticuerpo que hace parte de la formulación reclamada no abarca la protección del Rituximab, pues su estructura difiere de la estructura de los 6 CDRs que caracterizan al anticuerpo como principio activo de la formulación farmacéutica reclamada en la presente solicitud (...) considero pertinente reiterar que no existe requerimiento alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo puedan reclamar lo ilustrado en los ejemplos, 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 (...) me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio pendiente se ha modificado respecto al estudiado por el Opositor, y particularmente el alcance del que trata este punto se ha limitado en las Reivindicaciones 9 a 13 pendientes (antiguas Reivindicaciones 22, 25, 28, 31 y 34), de manera que ahora se reclaman 5 formulaciones particulares, en lugar de 13, las cuales protegen específicamente las modalidades desarrolladas en las Tablas 12 a 27 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, me permito destacar que reclamar múltiples formulaciones particulares no le resta concisión al Capítulo Reivindicatorio, pues todas ellas son reivindicaciones dependientes cuya cantidad es razonable en función de las alternativas a proteger, y encuentran debido soporte en las modalidades preferidas ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo”.

Con respecto al estado de la técnica citado por el opositor, el solicitante refiere que “(...) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención se dirige a una formulación farmacéutica líquida estable que comprende i) un anticuerpo biespecífico anti-CD20 X anti-CD3 definido por sus 6CDRs, ii) histidina, iii) polisorbato, iv) un azúcar y v) un rango específico de pH. Ahora bien, teniendo claro el alcance de la presente solicitud me permito referirme a D1, el cual al menos no enseña formulaciones farmacéuticas que incorporen el anticuerpo específico aquí requerido, dentro de las formulaciones que divulga En vista de lo anterior, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el arte previo debe divulgar todas y cada una de las características de la invención, es más si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”³. En el presente caso, el documento citado no divulga todas las características

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

de la formulación farmacéutica aquí reclamada, por lo que su novedad debe ser reconocida”.

Por otro lado, con respeto al nivel inventivo, el solicitante argumenta que “En cuanto al nivel inventivo, es de considerar que el Capítulo Descriptivo demuestra que las formulaciones de REGN1979 aquí reclamadas exhiben propiedades de estabilidad mejoradas, en donde particularmente el Ejemplo 2 muestra los valores de estabilidad de almacenamiento acelerada y al estrés, simulando las condiciones a las que puede estar sujeto el producto durante la fabricación y el manejo y para dilucidar las vías de degradación del mismo. En este sentido, se demostró que la formulación reclamada es estable durante la fabricación (operaciones de formulación, llenado/acabado, y etiquetado) y puede soportar exposiciones breves a temperatura ambiente sin comprometer la estabilidad física o química. Además, se llevaron a cabo experimentos de estabilidad adicionales para formulaciones con cantidades del anticuerpo REGN1979 entre 2 y 160 mg/mL, demostrando reducción en la formación de especies de alto, bajo peso molecular (HMW y LMW) y variantes de carga, las cuales representan las principales vías de degradación. Así pues, en el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues las formulaciones farmacéuticas y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona el Opositor. Por el contrario, la persona del oficio normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichas formulaciones (...)”

Respuesta de la Oficina

Después de revisar los argumentos de la oposición y la respectiva respuesta emitida por el solicitante, esta Oficina se pronuncia en los siguientes términos:

Con respecto a las objeciones planteadas a las reivindicaciones por falta de claridad y concisión referidas por el opositor, esta Oficina aclara que en el Oficio N° 14364 del 1 de septiembre de 2025 se realizaron las objeciones al capítulo reivindicatorio que concuerdan con lo observado por el opositor. Sin embargo, como respuesta a dicho Oficio, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se superan las objeciones planteadas, por lo que se considera que dicho capítulo reivindicatorio cumple con lo estipulado en el artículo 30, superando lo objetado por el opositor en su momento.

Con respecto a la pertinencia del estado de la técnica, esta Oficina evalúa el documento “A novel, native-format bispecific antibody triggering T-cell killing of B-cells is robustly active in mouse tumor models and cynomolgus monkeys” de Smith, et al, publicado el 11 de diciembre de 2015 en la revista *Nature*, donde esta publicación divulga un anticuerpo biespecífico nombrado como “REGN1979” que se une a CD3 y a CD20, el cual genera depleción de células B y en consecuencia disminuye los tumores asociadas a estas líneas celulares (Resumen), donde este anticuerpo presenta mejores propiedades farmacodinámicas y terapéuticas con respecto a rituximab y a un anticuerpo control nombrado como REGN1932. Sin embargo, en lo divulgado en el documento no se hace referencia alguna a la preparación de una composición farmacéutica con excipientes específicos ni se evalúa la estabilidad de este anticuerpo a lo largo del tiempo. Dado lo anterior, esta Oficina considera que esta divulgación presentada por el opositor no permite objetar la novedad ni el nivel inventivo de la solicitud en estudio, razón por la que este documento no se tiene en cuenta en el estudio de patentabilidad, y en consecuencia, la oposición planteada carece de fundamento alguno.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14634 de 1 de septiembre de 2025, 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

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

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° NC2022/0008684 el 15 de enero de 2026, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 24 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2026/0000518 el 19 de enero de 2026, el solicitante presentó la descripción modificada y las reivindicaciones 1 a 24 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. 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 24 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de obtener formulaciones farmacéuticas que comprendan anticuerpos biespecíficos anti-CD20 x anti-CD3 que sean suficientemente estables y adecuadas para la administración a los pacientes.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una formulación farmacéutica líquida estable que comprende un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD20 humano y un segundo dominio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3 humano (definidos por sus secuencias), un amortiguador que comprende histidina, un codisolvente orgánico que comprende polisorbato, un estabilizador que comprende un azúcar, en donde la formulación tiene un pH de $5,8\pm0,3$.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de diciembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016081490	Methods for tumor treatment using CD3 X CD20 bispecific antibody	26 de mayo de 2016
D2	WO2018184540	Infliximab composition containing histidine buffer system	10 de noviembre de 2018
D3	WO2017194646	Pharmaceutical composition	16 de noviembre de 2017

D1¹ divulga un anticuerpo biespecífico CD3 x CD20 y composiciones farmacéuticas que lo comprenden, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la expresión de estos antígenos, así como kits farmacéuticos que los comprenden (Resumen).

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2016081490A1/en?q=WO2016081490>

Resolución N° 17973

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

D2² divulga una composición farmacéutica, que comprende infliximab, un sistema tampón de histidina, un protector de estructura y un surfactante, siendo la concentración de histidina en el sistema tampón de histidina de aproximadamente 1-200 mM (Resumen).

D3³ divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo o un fragmento del mismo, 1 % a 20 % p/v de sacarosa, un aminoácido o una mezcla de aminoácidos; y un surfactante, como formulaciones líquidas (Resumen).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2026/0000518 del 19 de enero de 2026) se refiere a: *“Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida	Una composición farmacéutica (Pág. 50 - 53, párr [0220] – [0227])	Composición farmacéutica (Pág. 2, ln. 21 – 28)
Comprende un anticuerpo biespecífico CD20 x CD3 a una concentración de 2mg/mL ±0,2mg/mL o 20mg/mL ±2mg/mL, en donde: El dominio CD20 tiene los CDRs A1-HCDR1 de SEQ ID N° 7 (GFTFNDYA) A1-HCDR2 de SEQ ID N° 8 (ISWNSDSI) A1-HCDR3 de SEQ ID N° 9 (AKDNHYGSGSYYYYQYGM DV) LCDR1 de SEQ ID N° 13 (QSVSSN) LCDR2 de SEQ ID N° 14 (GAS) LCDR3 de SEQ ID N° 15 (QHYINWPLT) El dominio CD3 tiene los CDRs A2-HCDR1 de SEQ ID N° 10 (GFTFDDYT) A2-HCDR2 de SEQ ID N° 11 (ISWNSGSI) A2-HCDR3 de SEQ ID N° 12 (AKDNSGYGHYYYGMDV) LCDR1 de SEQ ID N° 13	Comprende un anticuerpo biespecífico CD20 x CD3 (Pág. 59, tabla 1) El dominio CD20 tiene los CDRs A2-HCDR1 de SEQ ID N° 4 (GFTFNDYA) A2-HCDR2 de SEQ ID N° 6 (ISWNSDSI) A2-HCDR3 de SEQ ID N° 8 (AKDNHYGSGSYYYYQYGM DV) LCDR1 de SEQ ID N° 20 (QSVSSN) LCDR2 de SEQ ID N° 22 (GAS) LCDR3 de SEQ ID N° 24 (QHYINWPLT) El dominio CD3 tiene los CDRs A1-HCDR1 de SEQ ID N° 12 (GFTFDDYT) A1-HCDR2 de SEQ ID N° 14 (ISWNSGSI) A1-HCDR3 de SEQ ID N° 16 (AKDNSGYGHYYYGMDV) LCDR1 de SEQ ID N° 20 (QSVSSN) LCDR2 de SEQ ID N° 22 (GAS) LCDR3 de SEQ ID N° 24 (QHYINWPLT)	Comprende un anticuerpo que corresponde a infliximab en concentración entre 5mg/ml y 20mg/ml

2 <https://patents.google.com/patent/WO2018184540A1/en?q=WO2018184540>

3 <https://patents.google.com/patent/WO2019020777A1/en?q=WO2019020777>



Resolución N° 17973

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

(QSVSSN) LCDR2 de SEQ ID N° 14 (GAS) LCDR3 de SEQ ID N° 15 (QHYINWPLT)		
Comprende amortiguador de histidina entre 5 mM y 15 mM para obtener un pH de 5.8±0.3	Comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, para que el pH de estabilidad del anticuerpo biespecífico sea de menos de 6.2, por ejemplo, 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5 (Pág. 34, párr [0153])	Comprende un buffer de histidina de 25mM a 45 mM. Sin embargo, la concentración puede ser de 5mM (Tabla 7), para obtener pH entre 5.2 y 7.2, específicamente de 5.7 (Tabla 7)
Comprende polisorbato entre 0,05% y 0,15% p/v		Comprende polisorbato 80 entre 0.025mg/ml y 0.1mg/ml
Comprende sacarosa entre 8% y 12% p/v		Comprende sacarosa entre 10mg/ml y 50mg/ml

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 definido con sus respectivas secuencias, así como excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde se busca la estabilización del anticuerpo a un pH de 6.2 o menor (Pág. 50 - 53, párr. [0220] – [0227]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y composición divulgada en D1, consiste en que la composición de la invención comprende excipientes específicos como histidina entre 5mM y 15mM para obtener un pH de 5.8±0.3, polisorbato entre 0,05% y 0,15% p/v y sacarosa entre 8% y 12% p/v, como agentes estabilizantes de la composición.

El efecto que se logra al incluir específicamente estos componentes para estabilizar el anticuerpo corresponde a que el anticuerpo mantiene su potencia e integridad hasta por 24 meses al estar almacenado a 5°C (Pág. 70 – 95, tablas 6 – 35).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición divulgada en D1 para proporcionar una composición donde el anticuerpo sea estable y logre mantener su patencia e integridad a lo largo del tiempo?

Sin embargo, el documento D2 refiere composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo activo (infiximab) y un conjunto de excipientes tales como un buffer de histidina de 25mM a 45 Mm (la concentración puede ser de 5mM), para obtener pH entre 5.2 y 7.2, (específicamente de 5.7), polisorbato 80 entre 0.025mg/ml y 0.1mg/ml y sacarosa entre 10mg/ml y 50mg/ml (Pág. 2, ln. 21 – 28), en donde el anticuerpo conserva su integridad después de 4 semanas a 40°C (Pág. 14 – 15, ej. 3, tablas 7 y 8).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los auxiliares sugeridos en D2, en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la región constante de la cadena pesada es de SEQ ID N° 37, que corresponde a la misma cadena pesada de SEQ ID N° 16 de la presente solicitud.

Alineamiento 1: SEQ ID N° 16 de la solicitud (Query) y la SEQ ID N° 37 de D1 (Hit).



Resolución N° 17973

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

Alignment 1						IDENTITIES	326 / 326 (100%)
SCORE 668.69 bits (1724)						POSITIVES	326 / 326 (100%)
EDIT DISTANCE (LOCAL) 0						EDIT DISTANCE (GLOBAL)	0
Query	1	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	50
		ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	
Hit	128	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	177
Query	51	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	100
		HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	
Hit	178	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	227
Query	101	KYGPPCPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	150
		KYGPPCPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	
Hit	228	KYGPPCPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	277
Query	151	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	200
		EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	
Hit	278	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	327
Query	201	KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	250
		KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	
Hit	328	KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	377
Query	251	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	300
		FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	
Hit	378	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	427
Query	301	VFSCSVMHEA	LHNHNTQKSL	SLSLGK			326
		VFSCSVMHEA	LHNHNTQKSL	SLSLGK			
Hit	428	VFSCSVMHEA	LHNHNTQKSL	SLSLGK			453

De igual forma, D1 menciona que la región constante de la cadena pesada es de SEQ ID N° 40, que corresponde a la misma cadena pesada de SEQ ID N° 17 de la presente solicitud.

Alineamiento 3: SEQ ID N° 17 de la solicitud (Query) y la SEQ ID N° 40 de D1 (Hit).

Alignment 1						IDENTITIES	326 / 326 (100%)
SCORE 668.69 bits (1724)						POSITIVES	326 / 326 (100%)
EDIT DISTANCE (LOCAL) 0						EDIT DISTANCE (GLOBAL)	0
Query	1	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	50
		ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	
Hit	124	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	173
Query	51	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	100
		HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	
Hit	174	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	223
Query	101	KYGPPCPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	150
		KYGPPCPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	
Hit	224	KYGPPCPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	273
Query	151	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	200
		EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	
Hit	274	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	323
Query	201	KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	250
		KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	
Hit	324	KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	373
Query	251	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	300
		FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	
Hit	374	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	423
Query	301	VFSCSVMHEA	LHNHNTQKSL	SLSLGK			326
		VFSCSVMHEA	LHNHNTQKSL	SLSLGK			
Hit	424	VFSCSVMHEA	LHNHNTQKSL	SLSLGK			449

De igual forma, D1 menciona que la región constante de la cadena pesada es de SEQ ID N° 44, que corresponde a la misma cadena pesada de SEQ ID N° 19 de la presente solicitud.

Alineamiento 3: SEQ ID N° 19 de la solicitud (Query) y la SEQ ID N° 44 de D1 (Hit).



Ref. Expediente N° NC2022/0008684

Alignment 1		IDENTITIES	329 / 329 (100%)
SCORE 674.09 bits (1738)		POSITIVES	329 / 329 (100%)
EDIT DISTANCE (LOCAL) 0		EDIT DISTANCE (GLOBAL) 0	
Query	1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV	50	
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV		
Hit	124 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV	173	
Query	51 HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP	100	
	HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP		
Hit	174 HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP	223	
Query	101 KSCDKTHTCP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ	150	
	KSCDKTHTCP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ		
Hit	224 KSCDKTHTCP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ	273	
Query	151 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE	200	
	EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE		
Hit	274 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE	323	
Query	201 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL	250	
	YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL		
Hit	324 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL	373	
Query	251 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ	300	
	VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ		
Hit	374 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ	423	
Query	301 QGNVFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK	329	
	QGNVFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK		
Hit	424 QGNVFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK	452	

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20, 23 y 24 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 carece de nivel inventivo.

La reivindicación dependiente 21 (NC2026/0000518 del 19 de enero de 2026) se refiere a: “La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una formulación farmacéutica líquida	Una composición farmacéutica (Pág. 50 - 53, párr [0220] – [0227])	Composición farmacéutica líquida (Pág. 39 – 41, reiv. 1 – 27)
Comprende un anticuerpo biespecífico CD20 x CD3, donde: El dominio CD20 tiene la región de cadena pesada (HCVR) SEQ ID N° 4 (EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSVISWNSDSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMHSRAEDTALYYCAKDNHYGSGSYYYYQYGM DVWGQG TTVTVSS) y la región de cadena ligera (LCVR) SEQ ID N° 6 (EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTITSLQS EDFAVYYCQHYINWPLTFFG	Comprende un anticuerpo biespecífico CD20 x CD3 (Pág. 89, reiv 19) Comprende un anticuerpo biespecífico CD20 x CD3, donde: El dominio CD20 tiene la región de cadena pesada (HCVR) SEQ ID N° 2 (EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSVISWNSDSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMHSRAEDTALYYCAKDNHYGSGSYYYYQYGM DVWGQG TTVTVSS) y la región de cadena ligera (LCVR) SEQ ID N° 18	Comprende un anticuerpo en concentración entre 1mg/ml y 200mg/ml, preferiblemente entre 50mg/ml y 150mg/ml



Resolución N° 17973

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

GTKVEIKR) El dominio CD3 tiene la región de cadena pesada (HCVR) SEQ ID N° 5 (EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYTMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSIGY ADSVKGRFTISRDNAKKSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDN SGYGHYYYGMDVWGQGTTVT VAS) y la región de cadena ligera (LCVR) SEQ ID N° 6 (EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQHYINWPLTFGG GTKVEIKR) Donde la concentración del anticuerpo biespecífico es de 20mg/ml ± 2mg/ml	(EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQHYINWPLTFGG GTKVEIKR) El dominio CD3 tiene la región de cadena pesada (HCVR) SEQ ID N° 10 (EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYTMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSIGY ADSVKGRFTISRDNAKKSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDN SGYGHYYYGMDVWGQGTTVT VAS) y la región de cadena ligera (LCVR) SEQ ID N° 18 (EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQHYINWPLTFGG GTKVEIKR)	
Amortiguador de histidina 10 mM ± 1 mM para lograr pH de 5.8 ± 0.2	Excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el pH de estabilidad del anticuerpo biespecífico es de menos de 6.2, por ejemplo, 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5 (Pág. 34, párr [0153])	Comprende un buffer de histidina de 10mM a 50 para obtener un pH entre 4.0 y 7.5
Polisorbato 80 0,1 % ± 0,01 % p/v		Comprende polisorbato 80 entre 0.01% a 0.5%
Sacarosa 10 % ± 1 % p/v		Comprende sacarosa entre 7% y 10%
La formulación tiene una viscosidad de menos de 2 centiPoise (cP) medido mediante un viscosímetro capilar	No se menciona	La viscosidad de la formulación es menor a 6cP (Pág. 38, ln. 18 – 22)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 36, 37 y 38, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 definido con sus respectivas secuencias, así como excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde se busca la estabilización del anticuerpo a un pH de 6.2 o menor (Pág. 50 - 53, párr. [0220] – [0227]).

La diferencia entre la invención definida entre las reivindicaciones 36, 37 y 38 con respecto a la composición divulgada en D1, consiste en que la composición de la invención comprende excipientes específicos como histidina 10 mM ± 1 mM para lograr pH de 5.8 ± 0.2, polisorbato 80 al 0,1 % ± 0,01 % p/v y sacarosa al 10 % ± 1 % p/v como agentes estabilizantes de la composición, así como en las concentraciones específicas del anticuerpo, con el fin de obtener una composición cuya viscosidad es de menos de 2cP.

El efecto que se logra al incluir específicamente estos componentes para estabilizar el anticuerpo corresponde a que el anticuerpo mantiene su potencia e integridad hasta por 24 meses al estar almacenado a 5°C (Pág. 70 – 95, tablas 6 – 35).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición divulgada en D1 para proporcionar una composición donde el anticuerpo sea estable y logre mantener su patencia e integridad a lo largo del tiempo?



Ref. Expediente N° NC2022/0008684

Sin embargo, el documento D3 refiere composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden un anticuerpo activo entre 1mg/ml a 200mg/ml, preferiblemente entre 50mg/ml y 150mg/ml, más un conjunto de excipientes tales como histidina entre 10mM a 50mM, polisorbato 80 entre 0.01% y 0.5%, y sacarosa entre 7% y 10% (Pág. 39 – 41, reiv. 1 – 27), en donde el anticuerpo conserva su integridad después de 3 meses a 40°C (Pág. 31 – 34), en donde la viscosidad de dichas composiciones es menor a 6cP (Pág. 38, ln. 18 – 22).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo a las concentraciones referidas y los auxiliares con sus respectivas concentraciones sugeridos en D3, en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 22 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 21, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a las modificaciones presentadas, el solicitante menciona que *“En primer lugar, el Solicitante desea presentar una modificación a la Descripción de la solicitud actualmente presentada, con el fin de corregir un error de digitación. En este sentido, en la última línea de la página 48 de la Descripción actualmente presentada, en el componente (ii), la unidad de medida que indica “L-histidina a una concentración de 0,57 mM $\pm$ 0,1 mM” se corrigió para indicar “L-histidina a una concentración de 0,57 mg/ml $\pm$ 0,1 mg/ml”. Esta corrección está completamente sustentada por el párrafo [0136] la Solicitud PCT equivalente, publicada como WO2021119135A. Por lo tanto, la Descripción modificada cumple con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión Anina 486, toda vez que no representa una ampliación de lo que correspondería a la divulgación inicial al tratarse de la corrección de un error evidente (...) Con el fin de limitar y aportar claridad a la materia reclamada, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones, que toma el capítulo reivindicatorio originalmente presentado junto con la solicitud. El soporte de las nuevas reivindicaciones en la solicitud originalmente presentada se describe a continuación (...) Cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.”*

Esta Oficina aclara que las modificaciones presentadas por el solicitante son aceptadas, porque el capítulo reivindicatorio cumple con lo estipulado en el artículo 34 de la Decisión 486, al no ampliar el objeto inicialmente presentado en esta Oficina. De manera adicional, la descripción modificada se acepta, porque si bien existe un cambio en un dato puntual, esta cumple con lo presentado en fase internacional, por lo que se infiere que la descripción modificada corrige un error material, más no sustancial, en donde no se induce a ampliación de materia.

En referencia a las objeciones por falta de claridad y concisión de las reivindicaciones, el solicitante refiere que *“Si bien el Solicitante modificó el capítulo reivindicatorio para subsanar las objeciones planteadas, me permito aclarar que dichas modificaciones no se realizaron por aceptación de la postura del Examinador respecto al alcance de las reivindicaciones anteriormente presentadas, sino que se implementaron con el fin de dar continuidad al trámite de la presente solicitud. En particular, frente a las observaciones del Examinador, deseo aclarar lo siguiente (...)Teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, la nueva reivindicación independiente 1 describe una formulación farmacéutica líquida estable que comprende un anticuerpo anti-CD20 x CD3 biespecífico*

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

definido por secuencia a una concentración de 2 mg/ml $\pm$ 0,2 mg/ml o 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml, un amortiguador de histidina a una concentración de 5-15 mM, polisorbato a una concentración de 0,05 %-0,15 % p/v, sacarosa a una concentración de 8 %-12 % p/v y un pH de 5,8 $\pm$ 0,3. Las reivindicaciones dependientes son aún más específicas con respecto a los excipientes y las concentraciones (...)

El Examinador considera que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque tiene demasiadas reivindicaciones independientes que no constituyen categorías inventivas diferentes. Por otra parte, el Examinador indica que la caracterización de las reivindicaciones 40, 43 y 45 es incorrecta porque se reclaman categorías inventivas como un envase o un estuche en función de lo que contienen. Frente a tales observaciones, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene una única reivindicación independiente, y no contienen reivindicaciones dirigidas a un envase o un estuche. Por lo tanto, las objeciones mencionadas quedan superadas. En vista de todo lo anterior, considero que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486”

Esta Oficina considera que las objeciones inicialmente presentadas y comunicadas al solicitante mediante el Oficio N° 14634 de 1 de septiembre de 2025, se han superado completamente, de tal manera que el capítulo reivindicatorio modificado y objeto de este estudio cumplen con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486. Sin embargo, estas reivindicaciones no cumplen con el requisito de nivel inventivo, como se detallará más adelante.

Con respecto a la falta de nivel inventivo, el solicitante afirma que “*El Examinador alega que todas las reivindicaciones actualmente presentadas carecen de actividad inventiva, en vista de las enseñanzas de los documentos D1, D2 (WO2018184540 que corresponde a EP3607969), y D3. En particular, el Examinador afirma que D1 divulga una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico de las presentes reivindicaciones, y que la única diferencia entre las presentes reivindicaciones y D1 reside en los excipientes específicos mencionados en las reivindicaciones. Sin embargo, señala que D2 y D3 divulgan composiciones de anticuerpos que comprenden histidina, polisorbato y sacarosa. Por lo tanto, el examinador concluye que un experto en la materia habría tenido la motivación de incluir los excipientes divulgados en D2 o D3 en la composición de D1 para llegar así a la invención reivindicada, y por lo tanto, la considera obvia.*

El Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con el Examinador, toda vez que la técnica de formulación de anticuerpos es impredecible, y no se puede confiar en los efectos reportados de los excipientes en relación con otros anticuerpos o anticuerpos desconocidos para obtener una guía útil en la preparación de una formulación estable de un anticuerpo biespecífico CD3 x CD20, como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, el arte previo citado por el Examinador no hubiera podido motivar al experto en la materia a obtener la formulación de la presente solicitud de manera obvia, al menos por las razones que se detallarán a continuación (...) La invención aquí reclamada se refiere a una formulación farmacéutica líquida estable que comprende un anticuerpo anti-CD20 x CD3 biespecífico de secuencia definida a una concentración de 2 mg/ml $\pm$ 0,2 mg/ml o 20 mg/ml $\pm$ 2 mg/ml, un amortiguador de histidina a una concentración de 5-15 mM, polisorbato a una concentración de 0,05 %-0,15 % p/v, sacarosa a una concentración de 8 %-12 % p/v y un pH de 5,8 $\pm$ 0,3.”

Esta Oficina aclara que contrario a lo referido por el solicitante, independiente del tipo de anticuerpo, existe unos principios para garantizar la estabilidad de anticuerpos y proteínas de gran tamaño que por su tamaño presentan una alta probabilidad de degradación, aglomeración y precipitación por la alta fuerza iónica del medio. Esto, porque las composiciones deben contener los excipientes que cumplan cada una de las funciones. D1 hace referencia a composiciones líquidas que comprenden al anticuerpo biespecífico

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

CD20xCD3, pero que no refiere cuales auxiliares de formulación específicos lo integran. Para esto, el estado de la técnica divulga composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden otro tipo de anticuerpos, pero que comprenden excipientes tales como un buffer para controlar el pH que a su vez mantiene el punto isoeléctrico del anticuerpo que lo comprende, así como un agente que module la fuerza iónica del medio, que sería la sacarosa y un tensioactivo que inhiba la interacción entre anticuerpos para evitar la aglomeración. Por lo tanto, las enseñanzas de los documentos D2 y D3 sí se consideran pertinentes para que una persona versada en la materia pueda implementarlas en las composiciones de D1 y de esta manera lograr de manera obvia llegar a las composiciones propuestas en la presente solicitud.

Con respecto al estado de la técnica, el solicitante argumenta que *“(...) Por un lado, D1 analiza los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 x anti-CD20 para el tratamiento de tumores, pero no menciona la histidina ni la sacarosa, ni ninguna de las concentraciones de excipientes definidas en la presente solicitud. Además, D1 no proporciona información específica sobre la formulación estable de dichos anticuerpos (...) Por su parte, D2 describe formulaciones liofilizadas de un anticuerpo anti-TNF alfa (infliximab). Si bien D2 menciona una composición que comprende histidina, sacarosa y polisorbato 80, D2 solo evalúa la estabilidad de las formulaciones liofilizadas (...) De manera similar, D3 describe formulaciones liofilizadas de un anticuerpo anti-FcRn. Si bien D3 menciona histidina, sacarosa y polisorbato 80, D3 solo ejemplifica formulaciones liofilizadas”*

Esta Oficina aclara que si bien es cierto que en D1 no se hace referencia a los excipientes específicos que sí refiere la solicitud, D1 sí refiere composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo biespecífico CD20xCD3, lo cual hace que D1 sea el estado de la técnica más cercano. Si bien es cierto que hay una diferencia correspondiente a los excipientes y cantidades específicas, y que estas diferencias le confieren el efecto de incrementar la estabilidad del anticuerpo durante un mayor tiempo de almacenamiento. Ahora, los documentos D2 y D3 refieren composiciones líquidas que comprenden un anticuerpo y los excipientes de histidina, sacarosa y polisorbato 80 en las cantidades específicas para garantizar la estabilidad de los anticuerpos que los contiene a las condiciones de almacenamiento al mayor tiempo posible. Particularmente, D2 refiere que se pueden obtener composiciones líquidas (Pág. 2) y no solo liofilizadas como refiere el solicitante. Por otro lado, D3 también refiere que las composiciones a desarrollar son líquidas (Reiv. 22 – 27), por lo que estas divulgaciones sí son pertinentes para objetar el nivel inventivo de la solicitud, contrario a lo afirmado por el solicitante.

Con respecto al efecto técnico, el solicitante menciona que *“Como se mencionó anteriormente, la técnica de formulación de anticuerpos es impredecible, y no se puede confiar en los efectos reportados de los excipientes en relación con otros anticuerpos o anticuerpos desconocidos para obtener una guía útil en la preparación de una formulación estable de un anticuerpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20, como se reclama en la presente solicitud. En particular, una persona versada en la materia comprenderá que “la superficie interfacial de cada anticuerpo es única y, por lo tanto, requiere componentes específicos de la formulación para proporcionar la máxima estabilidad y retención de actividad” (Daugherty et al., Advanced Drug Delivery Reviews 58, 686-706 (2006), página 690, segunda columna, primer párrafo, cursiva añadida; ver copia adjunta). Además, la técnica reconoce expresamente que una formulación o excipiente particular que ha demostrado estabilizar un anticuerpo específico puede no estabilizar un anticuerpo diferente, y que estas diferencias de estabilidad surgen de diferencias de secuencia en los dominios de unión al antígeno de un anticuerpo. En particular, Daugherty afirma que “uno podría asumir que al encontrar una formulación estable para uno de estos fármacos de anticuerpos, dicha formulación sería buena para la mayoría, si no todos, los anticuerpos similares. (...) En cambio, cada anticuerpo parece tener una personalidad única relacionada con sus requisitos de estabilidad; un fenómeno derivado del hecho de*

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

que las pequeñas diferencias entre estos anticuerpos se centran en las diferencias de aminoácidos expuestas en la superficie que estimulan la especificidad del antígeno”. (Daugherty supra, página 690, segunda columna, primer párrafo, énfasis añadido) y Wang afirma que “un excipiente de formulación que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser adecuado para otro debido a las diferencias en su secuencia (...) el reconocimiento de que la estabilidad de los anticuerpos en la formulación se ve afectada en gran medida por la composición y estructura de aminoácidos del anticuerpo se mantuvo vigente hasta la fecha de prioridad de la presente solicitud. Por lo tanto, el experto en la materia no se basaría únicamente en descripciones de la formulación de otros anticuerpos o de anticuerpos desconocidos como guía para la preparación de una formulación estable de un anticuerpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20, como se reclama en la presente solicitud. Partiendo de la premisa –establecida en los artículos de revisión mencionados anteriormente– de que un excipiente de formulación que estabiliza un anticuerpo no necesariamente estabilizará otro anticuerpo diferente, no hay razón para seleccionar D2 o D3 como punto de partida para identificar excipientes adecuados, ni para predecir que los excipientes que han demostrado estabilizar un anticuerpo diferente (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNFα o un anticuerpo anti-FcRn en una formulación liofilizada) en D2 y D3 podrían usarse para estabilizar un anticuerpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20, como se reclama en esta solicitud. Además, la confianza en los documentos D2 y D3 es aún más especulativa en el contexto de un anticuerpo biespecífico, como se reclama aquí, que comprende dos copias distintas de dominios de unión al antígeno y que, por lo tanto, sería aún más susceptible a las implicaciones de estabilidad reconocidas en la técnica de las diferencias de aminoácidos en los dominios de unión al antígeno. Las referencias citadas no proporcionan ninguna enseñanza que indique la persona en la materia que los componentes particulares de la formulación, en lugar de otros componentes, estabilizarían un anticuerpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20 (...)”

Esta Oficina aclara que si bien es cierta la afirmación de *Daugherty et al* es cierta sobre la particularidad de las secuencias de los diferentes anticuerpos y que sus condiciones de estabilidad pueden ser particulares, los principios para generar la estabilidad son las mismas, en el sentido de que se debe tener un componente para mantener el punto isoeléctrico, disminuir la fuerza iónica del medio y disminuir la interacción directa para evitar la agregación entre anticuerpos. Entonces, la técnica enseña que para tener controladas esas tres condiciones, se emplean el mismo grupo de excipientes. Generalmente, el sistema buffer se puede obtener mediante sales orgánicas o inorgánicas, evitando estas últimas dada la fuerza iónica incrementada por las sales, y siendo de conocimiento general que los buffer de aminoácidos generan una menor fuerza iónica. Correlacionado con la fuerza iónica, se emplean azúcares de preferencia no reductores para modificar la fuerza iónica e incluso la viscosidad del medio, así como la inclusión de sustancias que modifiquen la tensión superficial del medio y la interacción directa entre anticuerpos, para lo cual se emplean tensioactivos no iónicos o sacáridos de gran tamaño. Teniendo en cuenta estos principios de amplio conocimiento en el campo técnico, la obtención de composiciones estables de un anticuerpo no se puede catalogar como un desarrollo inesperado o sorprendente. Por lo tanto, se ratifica la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

Ref. Expediente N° NC2022/0008684

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

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

***“FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS
BIESPECÍFICOS ANTI-CD20 X ANTI-CD3”***

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, 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 12 de marzo de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2026.03.12
23:02:18 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.