

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de enero de 2014, con el N° 14-013109-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI – PCSK9", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/048574 del 27 de julio de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 686 del 10 de febrero de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9057, notificado por fijación en lista el 04 de agosto de 2015, se requirió a la 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.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14-013109-00004-0000 del 10 de diciembre de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 19 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: 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."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 19 presentes en el radicado N° 14-013109-00004-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de obtener composiciones farmacéuticas alternativas que sean estables y adecuadas para ser administradas, que comprenden anticuerpos anti – PCSK9. Para resolver este problema técnico se presenta una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo que se une a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), un codisolvente orgánico, un tampón y un estabilizador.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de julio de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/100297	“1D05 PCSK9 antagonists”	13/Agosto/2009
D2	US2010/0166768	“High affinity human antibodies to PCSK9”	01/Julio/2010

El documento D1¹ divulga composiciones que comprenden un anticuerpo antagonista de PCSK9, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la homeóstasis del colesterol (Pág. 3, ln. 30 – 37).

El documento D2² divulga anticuerpos antagonistas de PCSK9 (Pág. 1, párr. [0002]).

6.3. Nivel Inventivo.

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 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 se refiere a: *“Una formulación farmacéutica que*

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009239845A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090924&DB=EPODOC&locale=en_EP)

[CC=US&NR=2009239845A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090924&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009239845A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090924&DB=EPODOC&locale=en_EP)

²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2002032336A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020314&DB=EPODOC&locale=en_EP)

[CC=US&NR=2002032336A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020314&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2002032336A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020314&DB=EPODOC&locale=en_EP)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

comprende..." (Pág. 9 del radicado N° 14-013109-00004-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Solicitud	D1	D2
Formulación farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 74, reiv. 28 y 29)	Composición farmacéutica (Pág. 11, párr. [0118] – [0123])
Contiene 50 ± 7.5mg/ml – 250 ± 37.5mg/ml de un anticuerpo antagonista de PCSK9 que comprende HCDR1 de SEC ID N° 2, una HCDR2 de SEC ID N° 3, una HCDR3 de SEC ID N° 4, una LCDR1 de SEC ID N° 6, una LCDR2 de SEC ID N° 7 y una LCDR3 de SEC ID N° 8	Contiene 50mg/ml – 200mg/ml de un anticuerpo antagonista de PCSK9 caracterizado por la región variable de la cadena pesada de SEQ ID N° 11 y por la región variable de la cadena pesada de SEQ ID N° 27	Comprende un anticuerpo antagonista de PCSK9 caracterizado por la región variable de la cadena pesada de SEQ ID N° 90 y por la región variable de la cadena pesada de SEQ ID N° 92 (pág. 3, párr. [0028])
Contiene 5 ± 0.75mM – 50 ± 7.5mM de histidina pH 6.0 ± 0.3	Comprende histidina (10mM – 150mM) más HCl (0.003mM – 0.005mM) en cantidad suficiente para obtener pH entre 5.8 y 6.5	Composiciones inyectables que comprenden un vehículo y un tensioactivo no iónico
Contiene 0.01 ± 0.00015% de polisorbato 20	Contiene polisorbato 20 entre 0.01% y 1%	
Contiene 10 ± 1.5% de sacarosa	Comprende sucrosa entre 1% y 6%	

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo antagonista de PCSK9 en concentración entre 50mg/ml – 200mg/ml, histidina entre 10mM – 150mM y HCl en cantidad suficiente para ajustar pH entre 5.8 y 6.5, polisorbato 20 entre 0.01 y 1%, más sucrosa entre 1% y 6% (Pág. 74, reiv. 28 y 29).

La diferencia entre la composición de la solicitud con respecto a las composiciones descritas en el documento D1, consiste en que el anticuerpo anti PCSK9 de la solicitud se caracteriza por HCDR1 de SEC ID N° 2, una HCDR2 de SEC ID N° 3, una HCDR3 de SEC ID N° 4, una LCDR1 de SEC ID N° 6, UNA LCDR2 de SEC ID N° 7 y una LCDR3 de SEC ID N° 8, mientras que en el documento D1, el anticuerpo antagonista de PCSK9 se caracteriza por la región variable de cadena pesada de SEQ ID N° 11 y por la región variable de cadena ligera de SEQ ID N° 27, siendo estos dos anticuerpos diferentes.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o superior a las composiciones de la solicitud, con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D1, porque el objetivo de incluir los anticuerpos del documento D1 dentro de una composición farmacéutica es facilitar la administración de este anticuerpo a un paciente, así como dicha composición sea estable durante su tiempo de almacenamiento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

(Pág. 44, ln. 14 – 28).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Como modificar las composiciones divulgadas en el documento D1, para obtener composiciones estables y de fácil administración que comprenden un anticuerpo antagonista de PCSK9.

Sin embargo, el documento D2 divulga una composición que comprende un anticuerpo anti PCSK9, caracterizado por la región variable de cadena pesada de SEQ ID N° 90 y por la región variable de cadena ligera de SEQ ID N° 92 (Pág. 1, párr. [0004]; pág. 3, párr. [0028]; pág. 11, párr. [0118] – [0123]), que corresponde al mismo anticuerpo de la solicitud, teniendo en cuenta que comprende los mismos HCDRs de las SEQ 2, 3, 4 y los mismos LCDR de las SEQ 6, 7 y 8 (en negrilla).

REGIÓN VARIABLE CADENA PESADA

SEQ 1 SOL	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYAMNWRQAPGKGLDWVSTISGSGGTTNY	60
SEQ 90 D2	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYAMNWRQAPGKGLDWVSTISGSGGTTNY	60
SEQ 1 SOL	61	ADSVKGRFIISRDSKHTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSNWGNFDLWGRGTLVTVSS	118
SEQ 90 D2	61	ADSVKGRFIISRDSKHTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSNWGNFDLWGRGTLVTVSS	118

REGIÓN VARIABLE CADENA LIGERA

SEQ 5 SOL	1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNRNFLGWYQQKPGQPPNLLIYWASTR	60
SEQ 92 D2	1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNRNFLGWYQQKPGQPPNLLIYWASTR	60
SEQ 5 SOL	61	ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTTPYTFGQGTKLEIK	113
SEQ 92 D2	61	ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTTPYTFGQGTKLEIK	113

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo, modificaría las composiciones divulgadas en el documento D1, modificando el anticuerpo antagonista de PCSK9 caracterizado por la región variable de cadena pesada de SEQ ID N° 90 y por la región variable de cadena pesada de SEQ ID N° 92 tal como lo sugiere el documento D2, para obtener las composiciones propuestas en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 no divulgan características inventivas adicionales a las mencionadas en la reivindicación 1, teniendo en cuenta que las regiones variables de las SEQ ID N° 1 y 5 reclamadas en la reivindicaciones 14 a 19, corresponden a las SEQ ID N° 90 y 92 respectivamente, divulgadas en el documento D2. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

La solicitante afirma que las composiciones de la solicitud si tienen nivel inventivo, por cuanto se ha invertido una cantidad significativa de esfuerzo y tiempo desarrollando

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

formulaciones farmacéuticas estables de un anticuerpo que se une específicamente a PCSK9 humano, donde este anticuerpo retiene un grado aceptable de estructura química o función biológica después de su almacenamiento bajo condiciones específicas, para lo cual el solicitante analizó un gran número de soluciones tampón, cosolventes orgánicos, estabilizantes térmicos y similares para identificar excipientes estabilizantes de anticuerpos, como se demuestra en los ejemplos de la presente solicitud, donde se midió la estabilidad de las formulaciones mediante la determinación del porcentaje del anticuerpo después de almacenamiento a cierto tiempo y temperatura, mediante la determinación del porcentaje de anticuerpo agregado después del almacenamiento, mediante la determinación del porcentaje de migración del anticuerpo durante un intercambio iónico, por la determinación de la estabilidad térmica, la estabilidad mecánica y la actividad biológica. En referencia a lo anterior, esta Oficina aclara que ciertamente no se puede desconocer el esfuerzo ni los aspectos tenidos en cuenta por el solicitante para la obtención de las formulaciones reclamadas en la solicitud, sin embargo, estos no se consideran factores válidos para determinar la patentabilidad en la misma. De hecho, todas las determinaciones realizadas por la solicitante para evaluar la estabilidad de la solicitud y que fueron mencionadas anteriormente, son consideradas como comunes y elementales dentro de la práctica de la persona normalmente versada en la materia con el fin de obtener un producto farmacéutico estable, seguro y eficaz, es decir, estas determinaciones no pueden ser consideradas como inventivas porque estas son las que se desarrollan normalmente durante un proceso de preformulación para obtener las proporciones adecuadas de los ingredientes y para determinar las condiciones de almacenamiento con el propósito de que la composición sea estable. De acuerdo a lo anterior, es necesario recordar que el análisis de la patentabilidad se realiza de acuerdo a las características técnicas esenciales de la formulación y al efecto técnico que se obtiene asociado a dichas características. En el caso de la composición de la solicitud, al ser evaluado con respecto al estado de la técnica, claramente el documento D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti PCSK9 como principio activo en concentración de 50mg/ml – 200mg/ml, comprende histidina como agente buffer para adecuar el pH entre 5.8 y 6.3, comprende polisorbato 20 entre 0.01% – 1% y comprende sacarosa entre 1% – 6%, donde este documento claramente menciona que las composiciones divulgadas son estables y permiten la administración de las mismas con facilidad. La diferencia sustancial entre las composiciones reclamadas en la solicitud con respecto a las divulgadas en el documento D1 es la identidad de los anticuerpos anti PCSK9. Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que contienen anticuerpos anti PCSK9, un vehículo y un tensioactivo no iónico, donde estos anticuerpos anti PCSK9 comprenden las mismas características técnicas de los anticuerpos reclamados en la solicitud. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, modificaría la composición divulgada en el documento D1, incluyendo dentro de la misma los anticuerpos anti PCSK9 sugeridos en el documento D2, para obtener de esta forma las composiciones propuestas en esta solicitud de manera obvia, por lo que el objeto de la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, la solicitante refiere que ninguna de las referencias citadas (los documentos D1, D2 y D3) indica formulaciones específicas que puedan exhibir las mismas propiedades físicas o equivalentes a la formulación reclamada, por el contrario, los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

ejemplos de la solicitud se demuestra que las formulaciones exhiben estabilidad física y química significativa con respecto al tiempo y a las condiciones de almacenamiento, por lo que la materia de la presente solicitud no se deriva a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, teniendo en cuenta la estabilidad mejorada con respecto al arte previo. Con respecto a lo anterior, esta Oficina aclara que contrario a lo que afirma la solicitante, los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica si permiten a una persona normalmente versada en la materia inferir o deducir el objeto de la solicitud basándose en el estado de la técnica. La razón es que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la solicitud, porque en este documento se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen un anticuerpo que se une a PCSK9, contiene histidina entre 50mM y 200mM que permite ajustar el pH de la composición entre 5.8 y 6.3 (siendo este quizás el factor más crítico a la hora de estabilizar una composición, ya que se relaciona con el punto isoeléctrico del anticuerpo), siendo este el pH reclamado en la presente solicitud, también comprende polisorbato 20 entre el 0.1% – 1% para optimizar solubilidad del anticuerpo y evitar agregación, y comprende sacarosa entre el 1% y 6% como vehículo. También el documento D1 refiere que las composiciones que comprenden el anticuerpo anti PCSK9 son estables durante su periodo de almacenamiento y que son fáciles para ser administradas. La diferencia entre la composición reclamada en la solicitud con respecto a la divulgada en el documento D1 consiste en la estructura de los anticuerpos. Teniendo en cuenta que el propósito del desarrollo de las composiciones farmacéuticas del documento D1 es mantener la estabilidad del principio activo y facilitar la administración, no es posible establecer un efecto técnico inesperado o mejorado que se pueda asociar a la composición de la solicitud con respecto a la composición del estado de la técnica. Sin embargo, el documento D2 también divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti PCSK9 contenidos en un vehículo en presencia de un surfactante iónico, donde el anticuerpo anti PCSK9 del documento D2 corresponde al anticuerpo presente en la composición de la solicitud. Por esta razón, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, modificaría las composiciones divulgadas en el documento D1, incluyendo dentro de las mismas el anticuerpo PCSK9 sugerido en el documento D2 con la motivación de obtener una composición estable y de fácil administración, obteniendo de esta forma y de manera obvia el objeto de la presente solicitud. Por lo tanto, la presente solicitud carece de altura inventiva.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI – PCSK9”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2766

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-013109

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., advirtiéndole(s) que contra ella(s) procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 Ene 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Luis Antonio Silva Rubio

Aprobó: José Luis Londoño Fernández