

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-286712- -5	FECHA: 2015-03-10 17:23:02
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 13-286712- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 2613
 Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/037394				
Fecha de Presentación Internacional	10/05/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 13-286712-00000-0000	06/Diciembre/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-286712-00000-0000	06/Diciembre/2013
Secuencias:	Radicado N° 13-286712-00000-0000	06/Diciembre/2013
Dibujos:	Radicado N° 13-286712-00000-0000	06/Diciembre/2013
Prioridad:	US 61 484610	10/Mayo/2011
	US 61 562303	21/Noviembre/2011
	US 61 595526	06/Febrero/2012
	US 61 614417	22/Marzo/2012
	US 61 642363	03/Mayo/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 70 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 13-286712-00000-0000).

Título de la solicitud: “MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR TRANSTORNOS RELACIONADOS CON EL COLESTEROL”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener nuevos métodos para tratar o prevenir trastornos relacionados con el colesterol, formulaciones y los métodos para producir dichas formulaciones.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos para tratar o prevenir trastornos relacionados con el colesterol, formulaciones y los métodos para producir dichas formulaciones.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/40, A61K 39/395, A61P 3/06

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (d))

El objeto de las reivindicaciones 39-70 no es patentable de acuerdo con el Art citado, porque hace referencia a un método para tratar o prevenir trastornos relacionados con el colesterol, que utilizan el anticuerpos contra la proteína PCSK9 el método comprende la administración de un anticuerpo a un paciente que lo necesita, se evidencia que dichas reivindicaciones mencionan las características estructurales del anticuerpo, sin embargo estas características no son esenciales del método, puesto que el método se debe caracterizar por una secuencia de etapas lógicas que permitan a una persona versada en la materia ejecutarla, por lo tanto es considerado una excepción a la patentabilidad.

5. De la solicitud de patente

Título

El título hace referencia a métodos para tratar o prevenir trastornos; los métodos de tratamientos son considerados una excepción a la patentabilidad, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer las aclaraciones pertinentes.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara puesto que hace referencia a términos “aproximadamente”, “al menos”, “farmacéuticamente aceptable”, los cuales son imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica, además menciona el enlace del anticuerpo que se une específicamente a PCSK9, lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no define el anticuerpo por sus características esenciales, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado a partir de su estructura completa y no puede ser definido en términos de su mecanismo de interacción, ya que esto no permite su diferenciación con el estado de la técnica. Es necesario mencionar las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, las secuencias variables de la cadena ligera y

pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Además no es clara porque no define una formulación en términos de los ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas que la conforman. Se le recuerda a la solicitante que en una formulación es necesario mencionar los nombres comunes de los excipientes, antioxidantes, surfactantes, estabilizadores y tamponantes del vehículo que hace estable la formulación del anticuerpo incorporado y no en términos de la función que cumplen los ingredientes en el sistema de entrega farmacéutico. Se aclara a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser clara y definir cada una de las características esenciales.

Las reivindicaciones 2, 29, 31, 33-34, 37-38 no son claras, ni tienen sustento porque mencionan la expresión "al menos el 90% idéntica", lo cual no tiene sustento en la descripción ya que hace referencia a porcentajes de homología de las secuencias reclamadas. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no se aceptan definiciones indicando porcentajes de homología, puesto que esta definición no es clara, por lo tanto no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que hace referencia la solicitud.

La reivindicación 4 no es clara puesto que menciona los anticuerpos monoclonales por medio de nombres comercial farmacéutico, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica, además no es concisa puesto que menciona una formulación la cual comprende un anticuerpo de la selección en 21B12, 11F1, 31H4, 8 A3, 8 A1, lo cual tampoco permite distinguir el objeto concreto de dicha reivindicación. Se sugiere caracterizar el anticuerpo estructuralmente mencionando las secuencias de los 3 CDRs de la cadena pesada y los 3 CDRs de la cadena ligera, así mismo las secuencias de cadena pesada y ligera. Las reivindicaciones deben ser claras por si solas y no se debe hacer referencia a nombres comunes.

La reivindicación 5 no es concisa puesto que hace referencia a la selección de un tampón farmacéuticamente aceptable en un grupo que consiste en glutamato, fosfato, salina con tampón de fosfato, acetato sódico, citrato de sodio y tampón tris, lo cual no permite distinguir el objeto concreto de dicha reivindicación.

Las reivindicaciones 11,17, 19-21, 24-26, 30, 32, 34-38 no es clara puesto que menciona el término "aproximadamente", el cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término rango concreto.

La reivindicación 12 no es concisa puesto que hace referencia a la selección un estabilizador farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en polihidroxi hidrocarburo, un disacárido, un poliol, prolina, arginina, lisina, metionina, taurina y alcohol bencílico, lo cual no permite distinguir el objeto concreto de dicha reivindicación. Además se evidencia que no hay sustento por medio de pruebas técnicas para todos los estabilizadores mencionados en dicha reivindicación.

La reivindicación 13 no es concisa puesto que menciona la selección un estabilizador que es polihidroxi hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, manitol y glicerol, lo cual no permite distinguir el objeto concreto de dicha reivindicación. Además se evidencia que no hay sustento por medio de pruebas técnicas.

La reivindicación 13 no es concisa puesto que menciona la selección un estabilizador que es disacárido seleccionado del grupo que consiste en sucrosa, maltosa, lactosa, fructosa y trehalosa, lo cual no permite distinguir el objeto concreto de dicha

reivindicación. Además se evidencia que no hay sustento por medio de pruebas técnicas para los estabilizadores maltosa, lactosa, fructosa ni trehalosa.

Las reivindicaciones 27-28 mencionan que la formulación permanece estable durante al menos 3, 6, 12 o 24 meses, lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no define la formulación por sus características esenciales, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere caracterizar la formulación por sus características estructurales, componentes activos, cantidades, ingredientes.

Las reivindicaciones 37-38 no son concisas porque se presenta por categoría inventiva de producto más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 22 a 26 hacen referencia a una formulación estable caracterizando dicha formulación por la osmolaridad y de los valores de viscosidad, lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no define la formulación por sus características esenciales, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere caracterizar la formulación por sus características estructurales, componentes activos, cantidades, ingredientes.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla. Se evidencia que el objeto de la solicitud son métodos para el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con el colesterol, además de una formulación la cual contiene anticuerpos anti-PCSK9 para el tratamiento de dichos trastornos. Se le recuerda a la solicitante que los métodos de tratamiento son considerados una excepción a la patentabilidad.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 7, grupos inventivos:

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Anticuerpo	Ligera/pesada SEC ID N°:
31H4	12/67
21B12	23/49
11F1	465/463
8 A3	461/459
8 A1	485/483
Consenso CDRs 11F1, 8 A3,8 A1	582/583
no tiene sustento	577/576
no tiene sustento	588/589
no tiene sustento	588/599

1. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 461, 465,485 o 582 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 459, 463, 483 o 583 respectivamente, en una cantidad de entre aproximadamente 40mg/ml y

aproximadamente 300mg/ml, un tampón farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente 0,05Mm y aproximadamente 40Mm, un surfactante farmacéuticamente aceptable en una cantidad que es entre aproximadamente el 0,01% p/v y aproximadamente el 20% p/v, al menos un estabilizador farmacéuticamente aceptable de entre aproximadamente el 0,5% p/v y aproximadamente el 10% p/v en donde la formulación estable tiene un ph de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0. (reivindicaciones 1-36)

2. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 12 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 67, en una cantidad de entre aproximadamente 40mg/ml y aproximadamente 300mg/ml, un tampón farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente 0,05Mm y aproximadamente 40Mm, un surfactante farmacéuticamente aceptable en una cantidad que es entre aproximadamente el 0,01% p/v y aproximadamente el 20% p/v, al menos un estabilizador farmacéuticamente aceptable de entre aproximadamente el 0,5% p/v y aproximadamente el 10% p/v en donde la formulación estable tiene un ph de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0. (reivindicaciones 1-36)

3. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 23 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 49, en una cantidad de entre aproximadamente 40mg/ml y aproximadamente 300mg/ml, un tampón farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente 0,05Mm y aproximadamente 40Mm, un surfactante farmacéuticamente aceptable en una cantidad que es entre aproximadamente el 0,01% p/v y aproximadamente el 20% p/v, al menos un estabilizador farmacéuticamente aceptable de entre aproximadamente el 0,5% p/v y aproximadamente el 10% p/v en donde la formulación estable tiene un ph de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0. (reivindicaciones 1-36)

4. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 577 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 576, en una cantidad de entre aproximadamente 70mg/ml y aproximadamente 200mg/ml, aproximadamente 10 Mm de acetato de sodio; aproximadamente el 9,0 % p/v de sucrosa; entre aproximadamente el 0,0004% y aproximadamente el 0,01% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 y; un ph de aproximadamente 5,2.- (reivindicación 37) - no tiene sustento.

5. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 588 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 599, en una cantidad de entre aproximadamente 70mg/ml y aproximadamente 200mg/ml, aproximadamente 10 Mm de acetato de sodio; aproximadamente el 9,0 % p/v de sucrosa; entre aproximadamente el 0,0004% y aproximadamente el 0,01% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 y; un ph de aproximadamente 5,2.- (reivindicación 37) - no tiene sustento.

6. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 577 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 576, en una cantidad de entre aproximadamente 70mg/ml y aproximadamente 200mg/ml, aproximadamente 10 Mm de acetato de sodio; aproximadamente el 2,0 % p/v y el 3,0% p/v de prolina; aproximadamente el 0,01% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 y; un ph de aproximadamente 5,0. (reivindicación 38) - no tiene sustento.

7. Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 588 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 589, en una cantidad de entre aproximadamente 70mg/ml y aproximadamente 200mg/ml, aproximadamente 10 Mm de acetato de sodio; aproximadamente el 2,0 % p/v y el 3,0% p/v de prolina;

aproximadamente el 0,01% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 y; un ph de aproximadamente 5,0. (reivindicación 38) - no tiene sustento.

No hay unidad de invención entre los grupos inventivos mencionados anteriormente ya que no hay un concepto común inventivo, se evidencia que los anticuerpos mencionados en la solicitud son estructuralmente distintos, ya es plenamente conocido en el estado de la técnica anticuerpos que interactúan con proproteína convertasa subtilisina Kexin Tipo 9 (PCSK9), lo cual es enseñado en el documento D1, además el documento D2 revela el desarrollo de formulaciones proteicas estables empleando anticuerpos monoclonales humanizados. (análisis de patentabilidad grupo inventivo 1).

Se le sugiere a la solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica, eliminando de ella las otras invenciones o presentar las solicitudes divisionales que se consideren necesarias teniendo en cuenta su respectivo sustento dentro de la memoria descriptiva.

Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Mayo 10 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2009028938	Antigen binding proteins to proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (pcsk9)	26/Febrero/2009
D2	CLELAND J <i>et al.</i> , 2001. Journal of pharmaceutical sciences. Vol 90, No. 3, pág. 310 – 321.	A Specific Molar Ratio of Stabilizer to Protein is Required for Storage Stability of a Lyophilized Monoclonal Antibody	Marzo/2001

El documento D1¹ divulga la unión al antígeno proteínas que interactúan con proproteína convertasa subtilisina Kexin Tipo 9 (PCSK9) se describen. Se describen métodos de tratamiento de la hipercolesterolemia y otros trastornos mediante la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una proteína de unión a antígeno de PCSK9. Se describen métodos de detección de la cantidad de PCSK9 en una muestra utilizando un antígeno de la proteína de unión a PCSK9.

El documento D2² divulga un estudio sobre el desarrollo de formulaciones proteicas estables empleando un anticuerpo monoclonal humanizado. Se emplean proporciones molares de azúcares no reductores respecto al anticuerpo y se determina la estabilidad de las formulaciones liofilizadas resultantes mediante la medición de la agregación, desamidación y la oxidación de la proteína reconstituida y por espectroscopia IR de la proteína seca. Los investigadores establecieron que la reducción en la agregación y la desamidación durante el almacenamiento, se encuentra directamente relacionada con la inhibición en la desnaturalización de proteínas durante la liofilización y que en general una relación molar de azúcar y proteína adecuada es suficiente para proporcionar estabilidad en la estructura proteica y por lo tanto mejorar las condiciones de almacenamiento a largo plazo a una temperatura ambiente o superior (resumen).

7 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Grupo inventivo 1

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?>

CC=WO&NR=2009026558A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20090226&DB=&&locale=en_EP

2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170024>

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación estable que comprende un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 461, 465,485 o 582 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 459, 463, 483 o 583 respectivamente, en una cantidad de entre aproximadamente 40mg/ml y aproximadamente 300mg/ml, un tampón farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente 0,05mM y aproximadamente 40mM, un surfactante farmacéuticamente aceptable en una cantidad que es entre aproximadamente el 0,01% p/v y aproximadamente el 20% p/v, al menos un estabilizador farmacéuticamente aceptable de entre aproximadamente el 0,5% p/v y aproximadamente el 10% p/v en donde la formulación estable tiene un ph de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0” (Radicado N°. 13-286712-00000-00000).*

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

Características esenciales	D1	D2
Formulación estable que comprende al menos un anticuerpo monoclonal con secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEQ ID N°. 461, 465,485 o 582 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEQ ID N°: 459, 463, 483 o 583 respectivamente	"proteína convertasa subtilisina Kexin tipo 9" o "PCSK9" se refiere a un polipéptido que se expone en la SEQ ID NO: 1 (100% idéntica a la SEC. 1. N°:1) y / o 3 o fragmentos de los mismos, así como polipéptidos relacionados, que incluyen, pero no se limitan a, variantes alélicas, variantes de empalme, variantes derivados, variantes de sustitución, delección, variantes y / o variantes de inserción incluyendo la adición de una metionina N-terminal, polipéptidos de fusión, y homólogos interespecies. En ciertas realizaciones, un polipéptido PCSK9 incluye residuos terminales, tales como, pero no limitado a, la secuencia líder residuos, residuos de orientación, los residuos de metionina de terminal amino, los residuos de lisina, los residuos de la etiqueta y / o residuos de la proteína de fusión. "PCSK9" también ha sido referido como FH3, NARCI, HCHOLA3, proproteína convertasa subtilisina / Kexin tipo 9, y la apoptosis neuronal convertasa regulada 1. El gen codifica una proteína PCSK9 convertasa proproteína que pertenece a la proteinasa K subfamilia de la ASE astuta secretora familia. El término "PCSK9" denota tanto el pro-proteína y el producto generado tras autocatálisis de la pro-proteína. Cuando sólo el producto autocatalizado se refiere (por ejemplo, para una proteína de unión a antígeno que se une selectivamente a la PCSK9 escindida), la proteína puede ser referido como él "madura", "tratado" o "escindido activo" (Párr. [0165])	Formulación del anticuerpo rhuMAb HER2, que comprende el almacenamiento a temperaturas elevadas, para determinar su estabilidad relativa (Pág. 311, Col. 2, Párr. 1).
anticuerpo monoclonal en una cantidad de entre aproximadamente 40mg/ml y aproximadamente 300mg/ml	proteína de unión es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo multiespecífico, o un fragmento de este anticuerpo. (Párr. [0013])	Anticuerpo monoclonal humanizado (rhuMAb HER2, La proteína se formuló a 25 mg / mL (Pág. 312)
un tampón farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente 0,05Mm y aproximadamente 40Mm	tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos) (Párr. [0375])	NaCl gradiente en 20 mM de tampón de fosfato de Na. (Pág. 312)

surfactante farmacéuticamente aceptable en una cantidad que es entre aproximadamente el 0,01% p/v y aproximadamente el 20% p/v	agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes, polisorbato 20, polisorbato 80 (Párr. [0375])	0.01% polisorbato 20 (Pág. 312)
estabilizador farmacéuticamente aceptable de entre aproximadamente el 0,5% p/v y aproximadamente el 10% p/v	agentes (tales como sacarosa o sorbitol) mejorar la estabilidad; agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, preferiblemente sodio o cloruro de potasio, manitol sorbitol) (Párr. [0375])	0 -250 mM sucrosa. (Pág. 313)
formulación estable tiene un ph de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0	composiciones farmacéuticas comprenden tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5. (Párr. [0378])	pH 6 (Pág. 312)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación estable que comprende al menos un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a PCSK9, en el que PCSK9 comprende los aminoácidos de SEQ ID NO 1 (Párr. [0165]; 100% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud), y un producto farmacéutico tampón aceptable en una cantidad de aproximadamente 0,05 mM a aproximadamente 40 mM, y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y al menos un estabilizador farmacéuticamente aceptable, disacáridos, lisina, sacarosa 9% (Párr. [0375]), en el que la formulación estable tiene un pH de entre aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 (Párr. [0376, 0377, 0378, 0445]).

En el alineamiento se evidencia que la SEC ID NO: 1 de la solicitud es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 1, del documento D1.

Range 1: 1 to 662 Graphics			▼ Next Match	▲ Previous Match	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
1358 bits(3515)	0.0	Compositional matrix adjust.	662/662(100%)	662/662(100%)	0/662(0%)
Query	1	QEDDEDGYEELVLALRSEEDGLAEAP	EHGTTATFHRC	AKDPWRLPGTYVVVLKEETHLSQ	60
Sbjct	1	QEDDEDGYEELVLALRSEEDGLAEAP	EHGTTATFHRC	AKDPWRLPGTYVVVLKEETHLSQ	60
Query	61	SERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLP	GFLVKMSGDLLLELALKLPHVDYIEEDSSVF	120	
Sbjct	61	SERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLP	GFLVKMSGDLLLELALKLPHVDYIEEDSSVF	120	
Query	121	AQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD	FENVPE	180	
Sbjct	121	AQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD	FENVPE	180	
Query	181	EDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNQCQKGT	VSGTLIGLEF	240	
Sbjct	181	EDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNQCQKGT	VSGTLIGLEF	240	
Query	241	IRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAAQRLARAGVVLTAAGNFRDDACLYSPASA	300		
Sbjct	241	IRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAAQRLARAGVVLTAAGNFRDDACLYSPASA	300		
Query	301	PEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAA	360		
Sbjct	301	PEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAA	360		
Query	361	HVAGIAAMMLSAEPELTAE LRQLRIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLT	PNLVAALPPSTHG	420	
Sbjct	361	HVAGIAAMMLSAEPELTAE LRQLRIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLT	PNLVAALPPSTHG	420	
Query	421	AGWQLFCRTVWSAHS GPTRMATAIARCAPDEELLSCSSF	SRSGKRRGERMEAQGGKLVCR	480	
Sbjct	421	AGWQLFCRTVWSAHS GPTRMATAIARCAPDEELLSCSSF	SRSGKRRGERMEAQGGKLVCR	480	
Query	481	AHNAFGGEGVYAIARCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLT	GCSSHWEVED	540	
Sbjct	481	AHNAFGGEGVYAIARCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLT	GCSSHWEVED	540	
Query	541	LGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQGOVTVACEEGW	600		
Sbjct	541	LGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQGOVTVACEEGW	600		
Query	601	TLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAVAICCRSRHLAQASQE	660		
Sbjct	601	TLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAVAICCRSRHLAQASQE	660		
Query	661	LQ	662		
Sbjct	661	LQ	662		

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada en el documento D1 consiste en que la presente solicitud hace referencia al anticuerpo monoclonal que se encuentra en una cantidad de aproximadamente 40 mg / ml a aproximadamente 300 mg / ml, y el agente tensioactivo aceptable está en una cantidad que es de aproximadamente 0,01% w / v a aproximadamente 20 % w / v. El documento D2 da a conocer soluciones que comprenden 0,1 [mu] g / kg hasta

aproximadamente 100 mg / kg; o 1 [mu] g / kg hasta aproximadamente 100 mg / kg; o 5 [mu] g / kg hasta aproximadamente 100 mg / kg (Párr. [0389]).

No se evidencia un efecto técnico mejorado en la formulación mencionada en la presente solicitud con relación en la mencionada en el documento D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Proporcionar formulaciones alternativas, para tratar o prevenir trastornos relacionados con el colesterol"

Sin embargo, el documento D2 hace referencia a formulaciones farmacéuticamente aceptables con Anticuerpo monoclonal humanizado (rhuMAb HER2, La proteína se formuló a 25 mg / mL y sus diferentes componentes (Pág. 312-313), y el ejemplo 13 del documento D2 da a conocer soluciones que comprenden 2mg/ml de anticuerpo anti-31H4 PCSK9 en PBS a un nivel de 10mg/kg a través de la vena de un ratón. Un ser humano con 70Kg necesitaría forma 7[mu]g/70kg hasta aproximadamente 7000mg/70kg si se extrapola linealmente. Por lo tanto para proporcionar la cantidad extrapolada en una concentración de 40 mg / ml a 300 mg / ml cae dentro de la práctica común de una persona experta en la materia; así mismo las cantidades a emplear de los componentes ya conocidos en el estado de la técnica para generar formulaciones estables.

Es conocido en el estado de la técnica la generación de formulaciones estables con anticuerpos monoclonales anti PCSK9, (ejemplo 13, figura 27A, representa la 21B12 epítipo; figura 27B representa el epítipo 31H4; del documento D2 (Párr. [0152]). Y proproteína convertasa subtilisina Kexin tipo 9" o "PCSK9" se refiere a un polipéptido que se expone en la SEQ ID NO: 1 (100% idéntica a la SEC. 1. N°:1) y / o 3 o fragmentos de los mismos, así como polipéptidos relacionados, que incluyen, pero no se limitan a, variantes alélicas, variantes de empalme, variantes derivados, variantes de sustitución, delección, variantes y / o variantes de inserción incluyendo la adición de una metionina N-terminal, polipéptidos de fusión, y homólogos interespecies. En ciertas realizaciones, un polipéptido PCSK9 incluye residuos terminales, tales como, pero no limitado a, la secuencia líder residuos, residuos de orientación, los residuos de metionina de terminal amino, los residuos de lisina, los residuos de la etiqueta y / o residuos de la proteína de fusión. "PCSK9" también ha sido referido como FH3, NARCI, HCHOLA3, proproteína convertasa subtilisina / Kexin tipo 9, y la apoptosis neuronal convertasa regulada 1. El gen codifica una proteína PCSK9 convertasa proproteína que pertenece a la proteinasa K subfamilia de la ASE astuta secretora familia. El término "PCSK9" denota tanto el pro-proteína y el producto generado tras autocatálisis de la pro-proteína. Cuando sólo el producto autocatalizado se refiere (por ejemplo, para una proteína de unión a antígeno que se une selectivamente a la PCSK9) (Párr. [0165]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a proponer nuevas formulaciones estables anti-PCSK9, con el fin de que sean utilizados para el tratamiento de trastornos relacionados con el colesterol mencionados en el documento D2, con los diferentes componentes también mencionados en el documento D1 para realizar formulaciones estables, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-36 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 37-38, hacen referencia a una formulación estable que comprende al menos un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a PCSK9, no mencionan características inventivas adicionales, por lo tanto tampoco se pueden considerar con nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2009028938	1-38	Nivel inventivo
D2	CLELAND J <i>et al.</i> , 2001. Journal of pharmaceutical sciences. Vol 90, No. 3, pág. 310 – 321.	1-38	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-03-17

Elaboró: Juanita Andrea Carvajal
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon