

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 2766 del 29 de Enero de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-PCSK9”, para las reivindicaciones 1 a 19 al considerar que no cumplen con el requisito de nivel inventivo consagrado en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 15 de Marzo de 2016 con el número 14-013109-00011-0000 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la sociedad recurrente manifiesta que modificó el pliego reivindicatorio de manera que se incluyen cuatro (4) reivindicaciones dirigidas a una formulación farmacéutica que comprenden un anticuerpo anti-PCSK9 que comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) de SEQ ID NO. 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) de SEQ ID NO. 5. A continuación, la recurrente sostiene que las modificaciones no constituyen ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

La sociedad recurrente sostiene además que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

Frente al resultado del examen de patentabilidad la sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) *Una persona medianamente versada en la materia conoce muy bien que diferentes anticuerpos, que presentan diferentes estructuras y secuencias de*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

aminoácidos tienen diferentes propiedades físicas y químicas. Consecuentemente, es de esperarse que anticuerpos con estructuras diferentes se comporten de manera diferente en una solución líquida. Una persona normalmente versada en la materia no modificaría una formulación de anticuerpo, reemplazando un anticuerpo por otro, y esperando que la formulación resultante exhiba el mismo grado de estabilidad e idoneidad farmacológica que la composición original. Teniendo esto en cuenta, una persona medianamente versada en la materia no hubiera considerado que las enseñanzas de D1 son suficientes para crear una formulación farmacéutica estable que comprenda específicamente los anticuerpos”.

En cuanto a las diferencias técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1 la recurrente sostiene lo siguiente: “(...) En D1 existen dos referencias a formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-PCSK9. La primera es en las páginas 46- 48, en donde se realiza una divulgación meramente profética acerca de pocas formulaciones hipotéticas que comprenden varios rangos de ingredientes. Una persona versada en la materia entendería que no se divulgan en D1 ejemplos funcionales particulares acerca de formulaciones farmacéuticas y consecuentemente no encontraría motivación alguna para llegar a una formulación como la de la presente solicitud. Además, todas las formulaciones hipotéticas de D1 incluyen sacarosa (1% a 6%) que son considerablemente inferiores que las cantidades de sacarosa que se definen en las presentes reivindicaciones ($10\pm 1,5\%$). Por consiguiente, la persona versada en la materia tampoco hubiera llegado a la materia que se reivindica actualmente en vista de las enseñanzas de D1”.

Además, la sociedad recurrente se refiere al ejemplo 16 divulgado en el documento D1 e indica lo siguiente: “(...) Este ejemplo menciona dos formulaciones que contienen 3/50/50 o 6/100/100 (sacarosa/histidina/arginina), junto con un anticuerpo particular referido como 1D05. Estas formulaciones no contienen polisorbato-20 como sí lo requieren las presentes reivindicaciones. Más aún, estas formulaciones de D1 involucran un anticuerpo que es distinto al anticuerpo de la presente solicitud. Como se ha mencionado anteriormente, la persona medianamente versada en la materia no esperaría que diferentes formulaciones de anticuerpos que comprenden anticuerpos con diferentes secuencias de aminoácidos tengan propiedades iguales o similares. Cada anticuerpo se debe formular con una combinación diferente de ingredientes y en determinadas proporciones, en vista de las características moleculares únicas del anticuerpo particular. No existe sugerencia alguna en D1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

que hubiera proporcionado instrucción alguna, motivación o expectativa de éxito para crear una formulación farmacéutica con los anticuerpos de D2”.

En cuanto al problema técnico que se resuelve en el documento D1, la recurrente manifiesta lo siguiente: “(...) Las composiciones de D1 comprenden arginina o prolina, los cuales son aminoácidos ampliamente empleados como estabilizantes en composiciones de anticuerpos. Sin embargo, las formulaciones actualmente reivindicadas no comprenden ninguno de estos dos aminoácidos estabilizantes. De manera que la persona versada en la materia no sólo hubiera tenido que reemplazar los anticuerpos, aumentar la cantidad de sacarosa y adicionar polisorbato-20, sino que también hubiera tenido que remover la arginina o la prolina de las composiciones de D1 para llegar a la presente solicitud”. A continuación, la recurrente sostiene lo siguiente: “(...) Es claro para la persona versada en la materia que no existe motivación alguna en ninguno de los documentos D1 y D2 que hubiera llevado a la persona versada en la materia a llevar a cabo todas estas modificaciones, sobre todo a obtener formulaciones con una estabilidad mejorada al realizar todos estos cambios, en particular al eliminar de la formulación la arginina y la prolina (agentes estabilizantes)”.

Finalmente, la sociedad recurrente argumenta lo siguiente: “(...) el nivel inventivo de la presente solicitud radica en que los inventores lograron encontrar una formulación adecuada para administración y con estabilidad mejorada, mediante la selección de un anticuerpo anti-PCSK9 específico, con excipientes y concentraciones específicas que no se encuentran divulgados ni sugeridos por D1 y D2, individualmente ni en combinación. De manera que los resultados favorables obtenidos (...) implicaron extensa experimentación, ya que únicamente a partir de la información reportada en D1 y D2, no se hubiera esperado de manera obvia la obtención de los efectos técnicos mejorados de la presente solicitud”. Y en cuanto al efecto técnico asociado, la recurrente sostiene lo siguiente: “(...) No existe motivación en D1 que lleve a una persona versada en la materia a pensar que anticuerpos anti-PCSK9 alternativos puedan ser obviamente reemplazados en las formulaciones para obtener los mismos o mejores resultados de estabilidad”.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

En cuanto tiene que ver con la presentación de un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza el evaluado por el Despacho en la Resolución N° 2766 del 29 de Enero de 2016, es del caso manifestar que corresponde a una restricción de materia, en la medida que la solicitud se dirige a la formulación farmacéutica definida en la antigua reivindicación 10, ahora reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

(a) 75mg/mL de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa subtisilina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) de SEQ ID NO. 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) de SEQ ID NO. 5;

Las secuencias correspondientes fueron consultadas en el repositorio patentscope¹ para la publicación internacional WO2013016648 equivalente de la solicitud objeto del presente estudio.

```
>WO_2013_016648_1
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
NWGNFDLWGR GTLVTVSS
```

```
>WO_2013_016648_5
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGLDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQYYTT
PYTFGQGTKL EIK
```

(b) histidina (pH 6,0 ± 0,3) en una concentración seleccionada del grupo que consiste de:

- (i) 5 ± 0,75 mM a 15 ± 2,25 mM;
- (ii) 6 ± 0,9 mM a 14 ± 2,1 mM;
- (iii) 7 ± 1,05 mM a 13 ± 1,95 mM;
- (iv) 8 ± 1,2 mM a 12 ± 1,8 mM;
- (v) 9 ± 1,35 mM a 11 ± 1,65 mM; y

¹ En:

<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2013016648&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=>

Página 4 de 13

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

(vi) $10 \pm 1,5\text{mM}$;

(c) $0,01 \pm 0,0015\%$ p/v de polisorbato 20; y

(d) $10 \pm 1,5\%$ p/v de sacarosa.

En donde la concentración de histidina es de $8 \pm 1,2 \text{ mM}$. (Reivindicaciones 1 y 2).

Por otra parte, la nueva reivindicación 3 se dirige a una formulación líquida, considerando para ello el contenido de la antigua reivindicación 13 que comprende:

(a) 150mg/ml de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) de SEQ ID NO. 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) de SEQ ID NO. 5.

(b) histidina (pH 6,0 $\pm 0,3$) en una concentración seleccionada del grupo que consiste de:

- (i) $5 \pm 0,75 \text{ mM}$ a $15 \pm 2,25 \text{ mM}$;
- (ii) $6 \pm 0,9 \text{ mM}$ a $14 \pm 2,1 \text{ mM}$;
- (iii) $7 \pm 1,05 \text{ mM}$ a $13 \pm 1,95 \text{ mM}$;
- (iv) $8 \pm 1,2 \text{ mM}$ a $12 \pm 1,8 \text{ mM}$;
- (v) $9 \pm 1,35 \text{ mM}$ a $11 \pm 1,65 \text{ mM}$; y
- (vi) $10 \pm 1,5\text{mM}$;

(c) $0,01 \pm 0,0015\%$ p/v de polisorbato 20; y

(d) $10 \pm 1,5\%$ p/v de sacarosa.

En donde la concentración de histidina es de $6 \pm 0,9 \text{ mM}$. (Reivindicaciones 3 y 4).

Teniendo en cuenta que la única limitación impuesta a los solicitantes respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada, y que en este orden de ideas es posible concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta, como lo ha señalado el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

Tribunal Andino de Justicia², y que lo relevante en este punto tiene que ver con el hecho de que las reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial, este Despacho acepta la modificación aportada ya que la recurrente presenta una restricción a la materia reivindicada y por lo tanto, se encuentra en concordancia con las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486.

De otra parte, a pesar que la recurrente señala que se reserva el derecho a presentar solicitudes divisionales, específicamente en cuanto tiene que ver con la materia eliminada del pliego reivindicatorio, al verificar la actuación administrativa no se encontró ninguna solicitud divisional radicada ante la oficina nacional competente.

En cuanto a las enseñanzas de los documentos D1 (WO2009100297) y D2 (US20100166768), este Despacho advierte lo siguiente:

El documento D1 es el más cercano a la materia reivindicada, en la medida que presenta de forma específica composiciones farmacéuticas destinadas a la administración de antagonistas de PCSK9, tal es el caso del anticuerpo identificado por las SEQ ID NO. 11 de la región variable de cadena pesada y SEQ ID NO. 27 de la región variable de cadena ligera (Pág. 71, reivindicación 16). No obstante lo anterior, le asiste la razón a la recurrente cuando afirma que la estructura del anticuerpo divulgado en el documento D1 difiere del reivindicado, dado que presenta identidad apenas del 49% (cobertura del 100%) como se evidencia a continuación en el alineamiento de secuencias.

Job title: WO_2013_016648_1		Blast 2 sequences	
RID	PWEZ2HZG114 (Expires on 07-20 00:48 am)	Subject ID	lcl Query_99475
Query ID	lcl Query_99473	Description	WO_2009_100297_11
Description	WO_2013_016648_1	Molecule type	amino acid
Molecule type	amino acid	Subject Length	131
Query Length	118	Program	BLASTP 2.6.1+ > Citation

² Proceso 63-IP-2007.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

Sequences producing significant alignments:

Select [All](#) [None](#) Selected:0

Alignments [Download](#) [Graphics](#) [Multiple alignment](#)

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
WO_2009_100297_11	125	125	100%	2e-43	49%	Query_99475

WO_2009_100297_11

Sequence ID: Query_99475 Length: 131 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 131 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
125 bits(315)	2e-43	Compositional matrix adjust.	64/131(49%)	89/131(67%)	13/131(9%)
Query 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAASGFTFN	NYAMNWRQAPGKGLD	VSTISGSGGTTNY	60
Sbjct 1	+VQLV+SG + +PG S+++SC	ASG TFN+++A+++WVRQAPG+GL+W+ I+ G NY	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASGGTFN	SHAISWVRQAPGQLEW
Query 61	ADSVKGRFIIISRDSSKHTLY	LQMNSLRAEDTAVYYCAKD	-----SNWG-----	NFDL	107
Sbjct 61	A +GR I+ D S T Y++++SLR	+EDTAVYYCA+ +G F	AQKFGQGRVTITADEST	TAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARHYEIQIGRYGMN
Query 108	WGRGTLVTVSS	118	WG+GTLVTVSS		
Sbjct 121	WGQGT	LVTVSS	131		

En el documento D1 también se divulga un sistema de entrega farmacéutico tipo líquido (Pág. 73, reivindicación 27, línea 35) que involucra anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, en combinación con un aminoácido como histidina, un agente tensioactivo (polisorbato 20) y sacarosa, para conservar la estabilidad del anticuerpo (Pág. 45, líneas 36 y 37, Pág. 46, líneas 1 a 19, Pág. 47, líneas 25 a 34, Pág. 48 líneas 29 y 30). En consecuencia, el documento D1 se considera un antecedente válido en la medida que pertenece al mismo campo técnico de la invención que corresponde al diseño de formulaciones para administrar anticuerpos anti-PCSK9 y en segundo lugar, las concentraciones de principio activo y excipientes son cercanas a las indicadas en las reivindicaciones 1 y 3. Por lo anterior, este Despacho considera que la recurrente falla al señalar que una persona versada en la materia enfrentada al problema de mejorar la estabilidad de un principio activo de origen biológico no optaría por utilizar un sistema líquido como el divulgado en el documento D1.

En cuanto a los ejemplos a los que se refiere la recurrente, específicamente frente a los incluidos en las páginas 46 a 48 del documento D1, es del caso manifestar que corresponde a la descripción de los excipientes de formulación que pueden ser seleccionados por la persona versada en la materia enfrentada al problema de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

estabilizar un producto de origen biológico, como es el caso de un anticuerpo monoclonal. Y aun cuando en la descripción del documento D1 se presenta una generalización de los adyuvantes de formulación, en las reivindicaciones 26 y 27 del mismo antecedente se presentan formulaciones específicas para administrar anticuerpos anti-PCSK9, de manera que la recurrente falla al señalar que se trata de formulaciones hipotéticas que no han sido probadas.

Por otra parte, el hecho que la concentración de sacarosa dentro del sistema reivindicado sea mayor que el previsto en el documento D1 no es un elemento determinante para concluir que existe un verdadero salto cualitativo en la regla técnica. De hecho, en la memoria descriptiva de la solicitud no se encuentran ensayos comparativos en los que se evalúe el efecto que puede llegar a causar el incremento del 4 al 5,5% en la concentración de sacarosa sobre la estabilidad del sistema farmacéutico, lo anterior teniendo en cuenta la cercanía del estado de la técnica que divulga composiciones farmacéuticas con una concentración de sacarosa entre el 1 y el 6%.

Ahora bien, frente al contenido del ejemplo 16 divulgado en el documento D1 es del caso manifestar que aun cuando estas formulaciones no involucran polisorbato 20, corresponde al resultado de ensayos farmacotécnicos para evaluar el efecto causado por la modificación en la concentración de sacarosa y de los aminoácidos histidina y arginina sobre la formación de agregados de anticuerpo, cuando las formulaciones se almacenan por un periodo de 6 meses y a una temperatura entre 2 – 8°C o 25°C. Y considerar estos resultados sin analizar el contenido de las reivindicaciones 27 y 28 (Pág. 73 líneas 23 a 37 y Pág. 74, líneas 1 a 21) en las que se presentan dos sistemas farmacéuticos líquidos que involucran sacarosa, histidina y un tensioactivo seleccionado entre diferentes polisorbatos, evidencia una lectura parcial de las enseñanzas del antecedente. En este orden de ideas, este Despacho concluye que en el estado de la técnica citado existe la sugerencia o motivación razonable para elegir los adyuvantes de formulación que se incorporan al sistema líquido reivindicado.

De otra parte, en la Resolución impugnada se citó el documento D2 que divulga un anticuerpo humanizado o fragmento de anticuerpo antagonista de PCSK9 que se caracteriza por la secuencia completa de la región variable de cadena pesada (HCVR) y ligera (LCVR) de SEQ ID NO. 90 y 92 (Pág. 3, Párr. [0028]). El documento D2 también hace referencia a formulaciones farmacéuticas para la administración

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

de anticuerpos completos o fragmentos de anticuerpos anti-PCSK9 en sistemas líquidos (Pág. 11, Párr. [0123]) que involucra auxiliares de formulación como tensioactivos no iónicos (Polisorbato 80), aceite de ricino hidrogenado, alcoholes, entre otros.

De manera que al comparar la estructura del anticuerpo divulgado en el antecedente frente a las SEQ ID NO. 1 y 5 se encuentra que la secuencia completa de la región variable de cadena pesada (HCVD) de SEQ ID NO. 1 incluida en la reivindicación 1 presenta identidad del 100% y cobertura del 100% con la SEQ ID NO. 90 divulgada en el documento D2.

Blast 2 sequences

Job title: WO_2013_016648_1

RID PWSDFD9P114 (Expires on 07-20 03:29 am)	Subject ID Id Query_107023
Query ID Id Query_107021	Description US_2010_0166768_A1_90
Description WO_2013_016648_1	Molecule type amino acid
Molecule type amino acid	Subject Length 118
Query Length 118	Program BLASTP 2.6.1+ ► Citation

Sequences producing significant alignments:

Select: All None Selected: 0

Alignments [Download](#) [Graphics](#) Multiple alignment

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
US_2010_0166768_A1_90	243	243	100%	5e-90	100%	Query_107023

US_2010_0166768_A1_90

Sequence ID: Query_107023 Length: 118 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 118 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
243 bits(619)	5e-90	Compositional matrix adjust.	118/118(100%)	118/118(100%)	0/118(0%)

Query	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNIN YAMNWVRQAPGKGLDWVSTISGSGGTTNY	60
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNIN YAMNWVRQAPGKGLDWVSTISGSGGTTNY	
Sbjct	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNIN YAMNWVRQAPGKGLDWVSTISGSGGTTNY	60
Query	61	ADSVKGRFII SRDSSKHTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSNIN GNFDLWGRGTLVTVSS	118
		ADSVKGRFII SRDSSKHTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSNIN GNFDLWGRGTLVTVSS	
Sbjct	61	ADSVKGRFII SRDSSKHTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSNIN GNFDLWGRGTLVTVSS	118

Por su parte, la secuencia completa de la región variable de cadena ligera (LCVD) de SEQ ID NO. 5 incluida en la reivindicación 1, presenta identidad del 100% y cobertura del 100% cuando se contrasta con la SEQ ID NO. 92 divulgada en el documento D2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

Blast 2 sequences

Job title: WO_2013_016648_5

RID PWTFMV51114 (Expires on 07-20 03:48 am)	Subject ID IdlQuery_13485
Query ID IdlQuery_13483	Description US_2010_0166768_A1_92
Description WO_2013_016648_5	Molecule type amino acid
Molecule type amino acid	Subject Length 113
Query Length 113	Program BLASTP 2.6.1+ Citation

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected: 0

Alignments [Download](#) [Graphics](#) Multiple alignment

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
US_2010_0166768_A1_92	234	234	100%	8e-87	100%	Query_13485

US_2010_0166768_A1_92

Sequence ID: Query_13485 Length: 113 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 113 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
234 bits(597)	8e-87	Compositional matrix adjust.	113/113(100%)	113/113(100%)	0/113(0%)
Query 1		DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNRNFLGWYQOKPGQPPNLLIYWASTR		60	
Sbjct 1		DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNRNFLGWYQOKPGQPPNLLIYWASTR		60	
Query 61		ESGVPDFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYTTPYTFGQGTKLEIK		113	
Sbjct 61		ESGVPDFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYTTPYTFGQGTKLEIK		113	

En este orden de ideas, el documento D2 también se considera un antecedente válido porque anticipa sistemas farmacéuticos líquidos para administración de anticuerpos como el caracterizado en la reivindicación 1 de la solicitud, como se evidencia a continuación:

Tabla 1. Análisis comparativo

Materia reivindicada	D1	D2
Formulación farmacéutica	Composición farmacéutica (reivindicaciones 27 y 28, Págs. 73 y 74)	Composición farmacéutica tipo solución isotónica (Pág. 11, Párr. [0123])
75mg/mL ó 150mg/ml de un anticuerpo o un fragmento (HCVD) de SEQ ID NO. 1 (LCVD) de SEQ ID NO. 5	50mg/ml a 200mg/ml de un antagonista específico PCSK9 (Pág. 73, a), línea 24)	Anticuerpo anti-PCSK9 o fragmento
Histidina (pH 6,0 ± 0,3) 6 ± 0,9 mM	5mM a 200mM de histidina (Pág. 73 c), líneas 29 y 30)	No menciona
0,01 ± 0,0015% p/v de polisorbato 20	0,01 a 1% p/v de un tensioactivo no iónico como	Tensioactivo no iónico. Polisorbato. (Párr. [0123])

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

Materia reivindicada	D1	D2
	polisorbato 20 (Pág. 74, línea 5)	
10 ± 1,5% p/v de sacarosa	1% a 6% p/v de sacarosa (Pág. 73, b), línea 26)	No menciona

Así, una persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema de formular un principio activo de origen biológico y de lograr estabilizarlo evitando por ejemplo, la formación de agregados encontraría en el documento D1 las enseñanzas suficientes para probar un sistema líquido elaborado a partir de un tensioactivo no iónico como el polisorbato 20 en combinación con un aminoácido como histidina más sacarosa. Consecuentemente, aun cuando el anticuerpo divulgado en este documento es estructuralmente diferente del que se busca formular en la solicitud, en el documento D2 se dirige a la persona versada en la materia a probar sistemas líquidos para este anticuerpo y a incluir un agente tensioactivo, de manera que los dos documentos considerados en conjunto permiten anticipar el problema de estabilidad y resolverlo de la manera como se presenta en la solicitud.

En cuanto al problema técnico que resuelve el documento D1, es del caso manifestar que para lograr estabilizar el sistema de entrega, es posible incluir arginina o prolina, pero también el documento hace referencia a la adición de histidina (Reivindicación 27 c), Pág. 73), de manera que es un hecho que los aminoácidos dentro de una formulación líquida que comprende un compuesto activo de origen biológico evitan la ocurrencia de reacciones de descomposición y de signos visibles como la formación de agregados. Si bien es cierto que la formulación reivindicada no comprende arginina o prolina y que el ejemplo 16 del precitado documento (Pág. 68, líneas 18 a 28) dirige la atención de la persona versada en la materia a probar las combinaciones: sacarosa/Histidina/Arginina en las siguientes proporciones: 3/50/50 o 6/100/100 para evitar la formación de agregados, dímeros o monómeros (Tabla 9, Pág. 68), también lo es que el documento D2 se refiere a la formulación de preparaciones inyectables que involucran soluciones isotónicas elaboradas a partir de adyuvantes como: polisorbatos (tensioactivo no iónico) y agentes solubilizantes apropiados (Pág. 11, Párrs. [0118 y 0123]), en este orden de ideas, la persona versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para elegir uno de los aminoácidos, combinarlo con polisorbato y sacarosa, con la expectativa razonable de conseguir la estabilidad del sistema

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

Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

farmacéutico, de manera que la solicitud y el documento D1 comparten el mismo objetivo técnico frente a los anticuerpos anti-PCSK9, como se indicó en la Resolución impugnada.

Finalmente, en relación con el argumento de la recurrente frente a que el nivel inventivo de la solicitud radica en que se encontró una formulación adecuada para administración y con estabilidad mejorada mediante la selección de un anticuerpo anti-PCSK9 específico, con excipientes y concentraciones específicas que no se encuentran divulgados ni sugeridos por D1 y D2, es del caso señalar que a partir de las enseñanzas de los documentos citados es posible anticipar el efecto que sobre la estabilidad causa la combinación de los excipientes y además, prever el problema técnico de la formación de agregados y formación de dímeros, de manera que este Despacho confirma la falta de nivel inventivo de la materia tal y como se encuentra modificada.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 2766 del 29 de enero de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

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

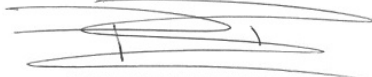
Resolución N° 58343

Ref. Expediente N° 14013109 000011

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de septiembre de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio