

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037695-00008-0000
Fecha: 2013-10-23 16:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Re: Expediente N°. 11-037.695

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTAGONISTAS DE PCSK9"

Solicitante: RINAT NEUROSCIENCE CORPORATION y PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2011/000062

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

RESPUESTA AL OFICIO No. 10492, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 024
DE FECHA 18 DE JUNIO DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 1 a 8, 10, 11 y 22;
- la nueva Reivindicación 1 incluye las limitaciones de las antiguas Reivindicaciones 9 y 10;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 11 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 12 a 21, en las que se han actualizado las dependencias.
- las nuevas Reivindicaciones 12 y 13, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 23 y 24.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 22 reclama métodos de tratamiento, los cuales no son patentables.

b- Considero superada la objeción de la Examinadora, ya la Reivindicación 22 se eliminó del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio carece en su totalidad de claridad y concisión, debido a lo siguiente:

- el Capítulo Reivindicatorio no cumple el requisito de concisión, y sugiere reformular las reivindicaciones de forma tal que no se llegue a repeticiones de las reivindicaciones que tienen el mismo alcance;
- la Reivindicación 1 reclama un antagonista de PSCK9 que se encuentra definido en términos de un resultado a alcanzar relativo y no limitativo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 2 y 3 reclaman un anticuerpo por su función y por el método empleado para determinar dicho efecto, sin definir el anticuerpo. Sin embargo, la forma correcta de definir un anticuerpo es por medio de su estructura completa, es decir, a partir de las secuencias de las regiones variables de la cadena liviana o pesada o secuencias de seis regiones CDR's;
- las Reivindicaciones 5, 7 y 8 no deben ser definidas por el epítopo al cual se une, sino por sus características estructurales;
- las sustituciones reclamadas en la Reivindicación 12, no permiten tener claridad sobre los límites de la invención, pues conducen a un gran número de posibilidades;
- las Reivindicaciones 18 y 19 presentan la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz", que no permite tener claridad sobre la composición reclamada, ya que una composición farmacéutica debe estar definida por su estructura en términos de sus elementos esenciales y proporciones;
- la Reivindicación 20 no es patentable, ya que reclama una célula huésped que no está definida en términos de línea celular.

- la molécula de ácido nucleico de la Reivindicación 21 debe ser caracterizada a partir del anticuerpo completo indicando además el número de identificación SEC ID N°.

b- Considero superadas las objeciones de la Examinadora en relación a la claridad de las Reivindicaciones 1 a 8, debido a que estas fueron eliminadas del Capítulo Modificado adjunto.

Así, la nueva Reivindicación 1 ahora reclama un anticuerpo aislado caracterizado mediante 6 CDRs correspondientes a las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada, y las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera. Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva Reivindicación 1 no reclama un antagonista de PSCK9 que se encuentra definido en términos de un resultado a alcanzar, sino un anticuerpo caracterizado mediante su estructura particular, por lo que considero superada tal objeción.

En cuanto a la objeción sobre la Reivindicación 12, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la nueva Reivindicación 2, la cual es dependiente de la nueva Reivindicación 1, que contiene las secuencias específicas del anticuerpo aislado. Adicionalmente, las sustituciones que reclama la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 12) corresponden a aminoácidos específicos de secuencias específicas, por lo tanto cualquier persona medianamente versada en el arte tendría la capacidad de determinar el alcance de la Reivindicación 12 de la presente invención.

Con relación a las nuevas Reivindicaciones 8 y 9 (antiguas Reivindicaciones 18 y 19), las cuales reclaman composiciones farmacéuticas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de la Reivindicación 1, y además una cantidad terapéuticamente eficaz de estatina, me permito resaltar que las reivindicaciones no deben reclamar los elementos que no son esenciales de la invención, y por el contrario, sí debe reclamar las características que hacen a la invención distinguible del estado de la técnica. En este sentido, es claro que la novedad y el nivel inventivo de las composiciones reclamadas en las Reivindicaciones 8 y 9 reside en la presencia de los anticuerpos de la presente invención, los cuales son novedosos e inventivos. Teniendo en cuenta lo anterior, en las nuevas Reivindicaciones 8 y 9 no se elimina o especifica la cantidad terapéuticamente efectiva, así como no se incluyen sus componentes ni proporciones, ya que tales características corresponden a elementos no esenciales de las composiciones farmacéuticas, e incluirlas restringiría indebidamente el derecho del inventor a reclamar el concepto inventivo desarrollado que consiste en los anticuerpos, y las composiciones que los contienen.

Con respecto a las nuevas Reivindicaciones 10 y 11 (antiguas Reivindicaciones 20 y 21) me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el derecho que tienen el inventor de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Adicionalmente, la patentabilidad ácidos nucleicos que codifican para el anticuerpo de la invención o de células hospedadoras que se utilizan en la producción del anticuerpo recae en la novedad y el nivel inventivo de los anticuerpos de la presente invención, como ocurre en el caso de las composiciones que los contienen, ya que hacen parte del mismo concepto inventivo y se relacionan directamente con el anticuerpo novedoso e inventivo aquí reclamado.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora establece que la falta de claridad en las reivindicaciones conlleva a establecer falta de unidad de invención. La Examinadora señala que existen los siguientes 5 grupos inventivos distintos dentro de la presente invención:

- Grupo inventivo 1: Un antagonista de PCSK9 que comprende un anticuerpo aislado, un péptido o un aptámero que interacciona con PCSK9 y cuando se administra a un sujeto, reduce el colesterol LDL en la sangre (Reivindicación 1);
- Grupo inventivo 2: Un anticuerpo anti-PCSK9 aislado que se une específicamente a PCSK9 y que es un antagonista completo del efecto mediado por PCSK9 en niveles del receptor LDLR (Reivindicaciones 2, 4-6, 18-21);
- Grupo inventivo 3: un anticuerpo aislado que antagoniza la interacción extracelular de PCSK9 con LDLR, mediada por la unión de PCSK9 al LDLR in vitro y, cuando se administra a un sujeto, reduce el colesterol LDL en la sangre (Reivindicaciones 3, 4 y 7);

- Grupo inventivo 4: Un anticuerpo aislado que comprende una región de unión a PCSK que se solapa con un epítipo que es reconocido por los anticuerpos monoclonales 5A10, 4A5, 6F6 y 7D4 (Reivindicaciones 8, 9, 23 y 24);
- Grupo inventivo 5: Un anticuerpo aislado que comprende un CDR1 de región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 11, un CDR2 variable de cadena ligera de secuencia SEC ID N°12 y/o una CDR3 de región variable de cadena ligera de secuencia SEC ID N° 13 o una variante de la misma que tiene una o más sustituciones conservativas en las tres o algunas de sus CDRs (Reivindicaciones 10-17).

La Examinadora sugiere restringir la materia reclamada a un solo concepto inventivo común, especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1 a 8, limitando la presente invención a un anticuerpo anti-PCSK9 específico y definido a través de las secuencias de los 6 CDR de la región variable de cadena pesada y la cadena ligera, tal y como se reclama en la nueva Reivindicación 1:

1. Un anticuerpo aislado que comprende:

una región determinante de complementariedad uno (CDR1) de región variable de cadena pesada (VII), que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 8, 59 o 60, una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 9 o 61 y una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 10 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en CDR1, CDR2 y/o CDR3; y

una CDR1 de región variable de cadena ligera (VI) que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 11, una CDR2 de VI que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 12 y una CDR3 de VI que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 13 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en CDR1, CDR2 y/o CDR3, en donde el anticuerpo se une específicamente a PCSK9.

Teniendo en cuenta lo anterior, la materia reclamada en la presente invención se encuentra cubierta por un solo concepto inventivo general, por lo que cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el artículo 25 de la Decisión 486, ya que los anticuerpos aquí

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

reclamados, están estrechamente relacionados en sus características estructurales esenciales, al igual que en sus características funcionales, por lo que hay una evidente unidad de invención.

3. a- La Examinadora argumenta que la patente WO2008/057457 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 7, 18 y 21 de la presente invención. La Examinadora compara las características esenciales de la Reivindicación 1, 2 y 3 con D1 y señala que las características esenciales de la presente invención ya habían sido divulgadas por D1, ya que dicho documento enseña agonistas de PCSK9 que inhiben efectivamente la función de PCSK9 y son útiles para condiciones asociadas con la actividad de PCSK9. Adicionalmente, la Examinadora señala que las Reivindicaciones dependientes 4-6, 18-21 carecen de novedad.

b- Considero superadas las objeciones respecto de la novedad de la presente invención, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual fueron eliminadas las Reivindicaciones 1-8. De esta forma, la nueva Reivindicación 1 de la presente invención reclama un anticuerpo aislado, que se une específicamente a PCSK9 y está caracterizado por 6 regiones determinantes de complementariedad (CDR) en las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera.

Ahora bien, en este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² Así las cosas, no existen anticuerpos en D1 que presenten las mismas características estructurales esenciales de las reclamadas en la presente invención, es decir las 6 CDRs específicas, por lo que la presente invención es novedosa sobre D1.

4. a- La Examinadora señala que el artículo “*Expression and localization of PCSK9 in rat hepatic cells*” (D2), y la patente WO2008/063382 (D3), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 8, 9, 23 y 24; la patente US6503510 (D4) afecta parcialmente el nivel inventivo de las Reivindicaciones 10-17 y la patente US2006/0286112 (D5) afecta parcialmente el nivel inventivo de las Reivindicaciones 11-17.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

i) La Examinadora argumenta que el grupo inventivo 4 hace referencia a un anticuerpo aislado que comprende una región de unión a PCSK9 que se solapa con un epítipo que es reconocido por los anticuerpos monoclonales 5A10, 4A5, 6F6 y 7D4 que comprenden una CDR de región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 59 u 8, un CDR2 de región variable de cadena pesada de secuencias SEC ID N° 10 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones conservativas en las tres o algunas de sus CDRs y/o una CDR1 de región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos WSEC ID N° 11, un CDR2 variable de cadena ligera de secuencia SEC ID N° 12 y/o una CDR3 de región variable de cadena ligera de secuencia SEC ID N° 13 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones conservativas en las tres o alguna de sus CDRs, así como una línea celular que produzca de forma recombinante dicho anticuerpo. La Examinadora señala que D2 divulga diferentes anticuerpos que se unen específicamente a PCSK9 en diferentes epítopos.

Respecto a D3, la Examinadora señala que dicho documento describe anticuerpos anti-PCSK9, así como líneas celulares para su producción.

La Examinadora plantea que la diferencia que existe entre los anticuerpos de la presente invención y los anticuerpos de las anterioridades, es que se tratan de anticuerpos con diferentes estructuras. De esta forma, la Examinadora señala que el problema técnico a resolver es cómo construir nuevos anticuerpos para PCSK9 alternativos a los ya existentes con mayor afinidad a PCSK6. Sin embargo, la Examinadora argumenta que D3 ya divulgaba anticuerpos con alta afinidad a PCSK9 con valores de K_p menores a 5nM, mejores a los obtenidos en la presente invención. De acuerdo con lo anterior, la Examinadora concluye que no existe un efecto mejorado en comparación con los anticuerpos ya existentes, por lo que el grupo inventivo 4 carece de nivel inventivo, al igual que las Reivindicaciones 8, 9, 23 y 24.

ii) Respecto al nivel inventivo de la Reivindicación 10, la Examinadora señala que dicha reivindicación reclama un anticuerpo aislado, que comprende un CDR1 de región variable de cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 11, un CDR2 variable de cadena ligera de secuencia SEC ID N° 12 y/o una CDR3 de región variable de cadena ligera de secuencias SEC ID N° 13 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones conservativas en las tres o algunas de sus CDRs.

La Examinadora señala que la Reivindicación 11 reclama una CDR1 de región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 59 u 8, un CDR2 de región

variable de cadena pesada de secuencia SEC ID N° 61 o 9 y/o una CDR3 de región variable de cadena pesada de secuencias SEC ID N° 10 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones conservativas en las tres o algunas de sus CDRs.

La Examinadora argumenta que D4 ha divulgado previamente una secuencia de aminoácidos (SEC ID N° 6) que codifica para un anticuerpo anti-HM1.24, útil en el tratamiento de tumores linfáticos. La secuencia resultó ser 89% idéntica a las SEC ID N° 53 de la presente invención, la cual contiene las CDRs reclamadas en la Reivindicación 10. Por otro lado, la Examinadora señala que D5 divulga previamente una secuencia de aminoácidos (SEC ID N° 218) que resultó idéntica en un 83% a la SEC ID N° 54 (región VH) de la presente invención, la cual contiene los CDRs reclamados en la Reivindicación 11. La Examinadora argumenta que dado que las secuencias SEC ID N° 53 y 54 enseñan las regiones variables de cadena liviana y pesada del anticuerpo de la presente invención, y la identidad es mayor al 80% con respecto a D4 y D5, las sustituciones en las CDRs responsables de dicho 80% de identidad, podrían considerarse como las variantes reclamadas en las Reivindicaciones 10 y 11. Por lo tanto, la persona medianamente versada en el arte, a partir de las cadenas livianas y pesadas de los anticuerpos divulgados en las anterioridades lograría realizar el anticuerpo de la presente invención con dichas variantes o modificaciones. De lo anterior, la Examinadora concluye que las Reivindicaciones 10 y 11 carecen de nivel inventivo frente a D4 y D5. Las Reivindicaciones dependientes 12-17 no aportarían características inventivas, por lo que el grupo inventivo 5 carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que contrario a los argumentos de la Examinadora, D2 se refiere a la expresión y localización subcelular de PCSK9 en tejidos de rata fetales y adultos asociados con la homeostasis del colesterol. D2 divulga tres anticuerpos (Material y Métodos): "anticuerpos policlonales de conejo específicos para PCSK9 de rata se plantearon contra 3 polipéptidos: (i) cerca del extremo N-terminal (ATATFRRCCKGA; N-Ab), **que sólo detecta la proenzima**; (ii) **péptido interno** (CKALNAFGGEGVYAVAR; I-Ab), y (iii) cerca del C-terminal (CRSRPSAKAS; C-Ab). I- Ab y C-Ab reconocen dos formas de la enzima".

Los anticuerpos descritos en D2 son anticuerpos **policlonales** comerciales útiles para detectar la proteína PCSK9, utilizando técnicas estándar, tales como Western blot e inmunofluorescencia. Estos anticuerpos están diseñados para reconocer la proenzima, un péptido interno o el C-terminal de la proteína PCSK9. De esta forma, D2 no resulta relevante para la presente invención, ya que los anticuerpos de la presente invención comprenden **una región de unión**

PCSK9 que compite con, o reconoce un primer epítipo de PCSK9 que se superpone con un segundo epítipo que es reconocido por un anticuerpo monoclonal.

Ahora bien, D3 divulga antagonistas de PCSK9. En su Fig. 3A y 3C de D3 se evidencia la inhibición parcial de la captación de LDL celular PCSK9-dependiente, utilizando anticuerpos 1CX1G08 y 3CX4B08: 1CX1G08, los cuales exhibieron una inhibición del 53%, mientras que 3CX4B08 mostró una inhibición del 61%.

Por el contrario, los anticuerpos de la presente invención que reconocen el epítipo sobre PCSK9 humana, demuestran completo antagonismo, como se ilustra en los Ejemplos 4 y 9 en el Capítulo Descriptivo. El Ejemplo 9 muestra que el anticuerpo L1L3 de la presente invención inhibe completamente la regulación a la baja de LDLR mediada por PCSK9 en células cultivadas Huh7 (página 130, líneas 10-15 y Figura 19.);

D4 se refiere a un agente terapéutico para tumores linfáticos (con exclusión de mieloma) que comprenden como ingrediente activo un anticuerpo que se une específicamente a una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 1 y SEC ID NO: 5 y que tiene un actividad citotóxica. Por otro lado, D5 se refiere a anticuerpos monoclonales humanos que se unen a antígeno muy tardío-1 para el tratamiento de la inflamación y otros trastornos.

Teniendo en cuenta lo anterior, ninguno D4 o D5 se refieren a anticuerpos PCSK9. Es decir, no existen enseñanzas o sugerencias en D4 o D5 de la configuración estructural específica de los anticuerpos de la presente invención. Además, D4 y D5, solos o en combinación, no sugieren que estos anticuerpos particulares puedan ser útiles para inhibir completamente la captación de LDL. Por el contrario, D4 y D5 enseñan anticuerpos estructuralmente diferentes y con diferente actividad biológica, es decir, con diferencias tanto a nivel estructural, como funcional.

Así las cosas, se ha encontrado sorprendentemente que los anticuerpos específicos reclamados en la nueva Reivindicación 1 son antagonistas completos del efecto mediado por PCSK9 sobre los niveles de receptores LDL (LDLR) *in vitro*, usando un ensayo de baja regulación de LDLR en células Huh7. Es más, las pruebas demuestran que los antagonistas parciales de PCSK9 carecen de efecto sobre los niveles de colesterol en ratones. Por ejemplo, como se muestra en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, el anticuerpo anti-PCSK9 CRN6, el cual es un anticuerpo policlonal antagonista parcial, no afecta los niveles de colesterol en la sangre en ratones (Página 125, líneas 6 a 18, y Figura 7). Por el contrario, anticuerpo 7D4 anti-PCSK9, que corresponde a un antagonista completo reduce el colesterol en sangre en ratones en un 48%

(Página 124, líneas 18-25; página 125, líneas 1-3 y Figura 6). En consecuencia, las enseñanzas de D2-D5 no habrían conducido a la persona medianamente versada a la invención reivindicada.

ii) No hay nada en los documentos D2 a D5 que proporcione enseñanzas o sugerencias que guíen o motiven al experto en la materia a producir los anticuerpos estructuralmente particulares de la presente invención. Por el contrario, la persona medianamente versada en el arte, siguiendo las enseñanzas de D2 a D5, habría sido necesariamente sesgada para producir anticuerpos **estructuralmente diferentes con actividad biológica diferente** a los de la presente invención.

Adicionalmente, ninguno de los documentos citados por la Examinadora proporciona datos que demuestran que los anticuerpos anti-PCSK9 son capaces de disminuir los niveles de colesterol en suero *in vivo*, su eficacia es simplemente una extrapolación a partir de ensayos *in vitro*. Por otra parte, los anticuerpos descritos en D1-D3 sólo bloquean parcialmente la inhibición de la captación de LDL celular PCSK9-dependiente, lo que indica que los anticuerpos son **antagonistas parciales** de PCSK9. Por el contrario, la presente invención proporciona anticuerpos anti-PCSK9 que demuestran un **antagonismo sustancialmente completo y adicionalmente reducen los niveles de LDL *in vivo***.

En este punto, considero importante mencionar que la presente invención se basa en el conocimiento de los inventores en que el **antagonismo parcial de PCSK9 no es suficiente para predecir la eficacia *in vivo***, ya que antagonistas parciales de PCSK9 no disminuyen los niveles de colesterol sérico *in vivo*.

En vista de lo anterior, no es posible predecir que la estructura particular de los anticuerpos que aquí se reivindican sería capaz de proporcionar tal actividad. En consecuencia, una persona experta en la técnica no habría esperado a tener los resultados obtenidos con la presente invención a la luz de las enseñanzas de la técnica anterior citada.

El hecho de que la estructura específica de los anticuerpos reivindicados no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo, es completamente concordante con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP), ya que las invenciones en el campo de la química deben considerarse como inventivas cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no previsible por una persona medianamente

versada en la materia) con efectos sorprendentes o mejorados, impredecibles en el estado del arte³.

En resumen, nada en D2-D5 proporciona enseñanzas o sugerencias que lleven a la persona medianamente versada en la materia a producir los anticuerpos aquí reclamados, puesto que dicho documento muestra anticuerpos estructuralmente distintos, que adicionalmente presentan propiedades diferentes, de los cuales no se puede derivar que tengan la actividad que los reivindicados por la presente invención.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo aislado que comprende:
 - una región determinante de complementariedad uno (CDR1) de región variable de cadena pesada (VH), que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 8, 59 o 60, una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 9 o 61 y una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 10, o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en CDR1, CDR2 y/o CDR3; y
 - una CDR1 de región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 11, una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 12 y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 13 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en CDR1, CDR2 y/o CDR3, en donde el anticuerpo se une específicamente a PCSK9.
2. El anticuerpo de la Reivindicación 1, en donde la variante de la CDR1 de VH comprende una sustitución en la posición de aminoácido 8 de SEC ID N°: 59, una variante de la CDR2 de VH comprende una sustitución en una o más posiciones de aminoácido 3, 4, 5, 6 y 7 de SEC ID N°: 9 y/o una variante de la CDR3 de VH que comprende una sustitución en una o ambas de las posiciones de aminoácido 7 y 9 de SEC ID N°: 10.
3. El anticuerpo de la Reivindicación 1, en el que la región VH comprende SEC ID N°: 54 y la región VL comprende SEC ID N°: 53.
4. Un anticuerpo humanizado constituido por una cadena ligera que tiene SEC ID N°: 14, una cadena pesada que tiene SEC ID N°: 15, con o sin la lisina C-terminal de SEC ID N°: 15 o tanto una cadena ligera que tiene SEC ID N°: 14 como una cadena pesada que tiene SEC ID N°: 15, con o sin la lisina C-terminal de SEC ID N°: 15.
5. El anticuerpo de la Reivindicación 4, en donde el anticuerpo comprende además una región constante inmunológicamente inerte.
6. El anticuerpo de la Reivindicación 5, en donde el anticuerpo tiene un isotipo que se selecciona entre el grupo constituido por IgG₂, IgG₄, IgG₂Λa, IgG₄Λb, IgG₄Λc, IgG₄, S228P, IgG₄Λb S228P y IgG₄Λc S228P.

7. El anticuerpo de la Reivindicación 6, en el que la región constante es Fc aglicosilada.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de la Reivindicación 1.
9. La composición farmacéutica de la Reivindicación 8, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina.
10. Una célula hospedera que produce de forma recombinante el anticuerpo de la Reivindicación 1.
11. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de la Reivindicación 1.
12. Una línea celular que produce de forma recombinante un anticuerpo de PCSK9 o una parte de unión a antígeno del mismo, seleccionándose la línea celular entre el grupo constituido por:
 - a) 4A5 que tiene un N° de Acceso de ATCC de PTA-8985;
 - b) 5A10 que tiene un N° de Acceso de ATCC de PTA-8986;
 - c) 6F6 que tiene un N° de Acceso de ATCC de PTA-8984 y
 - d) 7D4 que tiene un N° de Acceso de ATCC de PTA-8983.
13. Una línea celular que produce de forma recombinante un anticuerpo que se une específicamente a PCSK9 y comprende una región determinante de complementariedad uno (CDR1) de región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 8, 59 o 60, una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 9 o 61 y/o una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 10 o una variante de las mismas que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en CDR1, CDR3 y/o CDR3 y/o comprende una CDR1 de región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 11, una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 12 y/o una CDR de VL que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N°: 13 o una variante las mismas que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en CDR1, CDR2 y/o CDR3.
