

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-116665-00011-0000

Fecha: 2014-05-30 16:37:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 12-116.665

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

Solicitante: IRM LLC y NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2012/000076

RESPUESTA AL OFICIO No. 2516, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 009

DE FECHA 04 DE MARZO DE 2014

(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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. 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 al Capítulo Reivindicatorio radicado el 05 de septiembre de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 4, 6 a 8 y 10;
- las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 y 9;

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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- el anticuerpo de las Reivindicaciones 1 y 2 no está definido mediante su estructura completa;
- las Reivindicaciones 2 y 6 definen el anticuerpo a partir de un porcentaje de homología. No hay sustento en el Capítulo Descriptivo que demuestre que todas las posibles variables poseen la actividad deseada;
- las Reivindicaciones incluyen la expresión “cuando menos”, que es imprecisa, por lo que debe sustituirse por un término preciso o un rango concreto;
- la Reivindicación 4 no es clara porque el anticuerpo reclamado no está definido por su estructura completa (las secuencias de las 3 CDRs de cadena pesada y ligera);
- las Reivindicaciones 7 y 9 contienen la expresión “¡Error! No se encuentra el origen de la referencia”, que debe ser corregida;
- la Reivindicación 7 no es clara porque las formas alternativas del anticuerpo no están caracterizadas a partir de su propia estructura, es decir, se debe indicar la secuencia del anticuerpo modificado y éste debe estar sustentado en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 8 no es clara porque es excesivamente compleja, lo que dificulta determinar el alcance de la materia reivindicada, por lo que se sugiere definir el anticuerpo en términos de las secuencias de los CDRs;
- la Reivindicación 9 no es clara porque la composición debe estar definida por sus ingredientes y las proporciones de los mismos. Adicionalmente, la expresión “excipiente fisiológicamente compatible” no es clara y no permite distinguir la invención del estado de la técnica;

- la Reivindicación 10 no es clara en tanto la composición reclamada define un segundo agente terapéutico, donde no se definen específicamente los fármacos por medio de su denominación común internacional y no sólo por su categoría farmacológica o por su mecanismo de acción;
- las Reivindicaciones 9 y 10 no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, y como se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 4, 6 a 8 y 10, considero superadas todas las objeciones relacionadas con éstas.

Adicionalmente, me permito resaltar que la nueva Reivindicación 1 presenta el alcance limitado de la antigua Reivindicación 5, de tal forma que se reclama el anticuerpo de la invención a través de las secuencias específicas de los 3 CDRs que se encuentran en los segmentos-V de las cadenas pesada y ligera. Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que la nueva Reivindicación 1 cumple con los requisitos de claridad establecidos por la Decisión 486, en tanto define estructuralmente el anticuerpo de la invención, y permite su comparación con el arte previo.

Finalmente, y respecto a las objeciones frente a la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 9), en particular el requerimiento de la Examinadora de definir los ingredientes y las proporciones de éstos en la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo, me permito recordarle a la Examinadora que un inventor está en su derecho 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.

Asimismo, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Instructivo de la SIC que establece que “Si el objeto de la solicitud es *un nuevo compuesto*, *el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto*, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar

composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto"¹ (negrilla y subrayado fuera de texto).

Teniendo en cuenta lo anterior, la patentabilidad de las composiciones de la Reivindicación 2 recae únicamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo que se encuentran en éstas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. En otras palabras, la Reivindicación 2 reclama una composición (cualquier composición) cuya característica técnica principal es que contiene el anticuerpo de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

A la luz de lo anterior, considero respetuosamente que la composición de la Reivindicación 2 se encuentra debidamente caracterizada, y su alcance se puede determinar de manera clara, por lo que considero superada la objeción de la Examinadora.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión 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 comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que el artículo "A PCSK9 C-terminal domain Binding Fab Inhibits PCSK9 internalization and restores LDL-uptake"² (D1) afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 5.

La Examinadora argumenta que D1 divulga anticuerpos anti-PCSK9 1G08 que no inhiben la unión de la PCSK9 al receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR) pero sí inhiben la absorción de la lipoproteína de baja densidad (LDL) dependiente de la PCSK9 en células HEK293 y HepG2, junto con la internalización de los PCSK9 en células HEK293.

La Examinadora argumenta que la Reivindicación 1 (que comprende las características esenciales de la antigua Reivindicación 5) difiere de D1 en los CDRs de cadena pesada y ligera. Asimismo, la Examinadora agrega que el efecto que logra incluir los CDRs de cadena pesada y

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

² Y. G. Ni et al., "A Proprotein Convertase Subtilisin-like/Kexin Type 9 (PCSK9) C-Terminal Domain Antibody Antigen-Binding Fragment Inhibits PCSK9 Internalization and Restores Low Density Lipoprotein Uptake." Journal of Biological Chemistry, vol. 285, no. 17, páginas 12882-12891. 2010

ligera sustentados en los Ejemplos ya eran conocidos en D1, y que dicho documento indica la reducción de colesterol y la vida media *in vivo* de los anticuerpos. Adicionalmente, agrega que D1 divulga anticuerpos dirigidos al mismo epítotope y la forma para obtener éstos para la inhibición de la absorción de LDL dependiente de PCSK9.

La Examinadora concluye entonces que la persona medianamente versada en la materia generaría múltiples variaciones de promotores recombinando empleando técnicas convencionales y métodos de biología molecular para llegar al objeto de la Reivindicación 5, por lo que la considera obvia y carente de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que reclama un anticuerpo antagonista de la pro-proteína convertasa-subtilisina/quexina tipo 9a ("PCSK9"), así como composiciones que contienen dicho anticuerpo que son útiles en la prevención y tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis e hipercolesterolemia. En particular, el anticuerpo de la Reivindicación 1 está completamente caracterizado a través de su estructura específica, que en particular contiene un segmento-V de cadena pesada y un segmento-V de cadena ligera, en donde i) la CDR1 del segmento-V de la cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 7; ii) la CDR2 del segmento-V de la cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 10; iii) la CDR3 de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionadas entre el grupo que consiste de SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13; iv) la CDR1 del segmento-V de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 21; v) la CDR2 del segmento-V de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 24; y vi) la CDR3 de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 26.

Ahora bien, D1 divulga el anticuerpo Fab anti-PCSK9 IG08, con afinidad por la PCSK9 del orden nanomolar, así como describe la captación de LDL en las células HEK293 y HepG2, mostrando que el Fab IG08 inhibió parcialmente (~50%) los efectos dependientes de PCSK9 en la captación de LDL. Adicionalmente, D1 muestra que el anticuerpo IG08 no afectó la interacción PCSK9/LDLR, pero inhibió la internalización de PCSK9 en células HEK293.

En este punto, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre los Ejemplos 1 y 2 donde se demuestran los resultados novedosos y sorprendentes de los anticuerpos aquí reclamados. En particular, el Ejemplo 1 (en las páginas 116-117 del Capítulo Descriptivo) muestra la cinética de unión del anticuerpo de la invención, demostrando que el anticuerpo LFU720 se une con una alta afinidad a la PCSK9 humana recombinante con una afinidad sub-nanomolar ($KD = 200$ pM). Adicionalmente, se evaluó el anticuerpo LFU720 para determinar i)

el bloqueo de la interacción de PCSK9/LDL-R y ii) la inhibición de la degradación del LDL-R mediada por PCSK9. A partir de los resultados del Ejemplo 1 se pudo concluir que:

- la unión de un anticuerpo LFU720 a PCSK9 es específica;
- el anticuerpo LFU720 se une a PCSK9 con una alta afinidad $K_D = 200 \text{ pM}$ (0.2 nM);
- el anticuerpo LFU720 inhibió efectivamente el PCSK9 en células HepG2, lo que condujo a un incremento de LDL-R en la superficie celular;
- el anticuerpo LFU720 previno la degradación de LDL-R mediada por PCSK9 en células HepG2, lo que llevó a un aumento en la captación de LDL, con una EC_{50} de 99 nM .

Para dar aún más luz sobre los efectos novedosos y sorprendentes, la Tabla 6 del Ejemplo 2 muestra el Análisis de la cinética de unión de los anticuerpos NVP-LGT209, NVP-LGT210 y NVP-LGT211 utilizando el sistema de Titulación en Equilibrio en Solución (SET, por sus siglas en inglés), en donde se determinó que las afinidades de unión de los anticuerpos NVP-LGT209, NVP-LGT210 y NVP-LGT211 a la PCSK9 humana fueron de entre 150 pM y 190 pM (0.15 nM - 0.19 nM).

Así las cosas, existe evidencia experimental que permite concluir que los anticuerpos de la invención tienen una afinidad de unión **(K_D) que oscila entre 150 pM y 190 pM** . Vale la pena recordar que la afinidad de un anticuerpo por un antígeno (en este caso la enzima PCSK9) es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de K_D , mayor afinidad del anticuerpo y por tanto mayor actividad terapéutica.

Por el contrario, a partir de D1 una persona medianamente versada en la materia no solo no habría podido prever la estructura específica de los anticuerpos de la invención, sino que no habría podido determinar que dichos anticuerpos se unen a la PCSK9 mientras está unida a la LDL-R en una célula, en vez de sencillamente a la PCSK9 circulante y, consecuentemente, tienen una vida media *in vivo* comparativamente mayor que un antagonista que sólo previene que la PCSK9 se uniera a la LDL-R., por lo que facilitan la captación de LDL. La persona medianamente versada en la materia tampoco habría podido prever con alguna expectativa de éxito que los anticuerpos de la invención tendrían una afinidad de unión **(K_D) que oscila entre 150 pM y 190 pM** .

Consecuentemente, y como se desprende de los resultados de inhibición anteriormente citados en el Capítulo Descriptivo, es evidente que los anticuerpos de la presente invención resultan inesperadamente potentes en la inhibición de PCSK9, lo cual sumado al hecho de que las estructuras de los anticuerpos reclamados en la presente solicitud resultan ser novedosas y no derivables de manera obvia a partir de las divulgaciones del arte previo, demuestra que los anticuerpos aquí reclamados revisten nivel inventivo, puesto que los convierte en una alternativa terapéutica eficiente.

En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.³ Así, durante el análisis de una solicitud de patente, el Examinador debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar inequívocamente a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica.

El MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. En el presente caso, nada en el arte previo sugiere ni enseña las características estructurales de la materia de la presente invención, ni mucho menos permite prever con alguna expectativa de éxito razonable los efectos sorprendentes inesperados evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de los anticuerpos de la invención ni su estructura habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los anticuerpos aquí reclamados, ni mucho

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Ibidem. Sección 10.8.1.

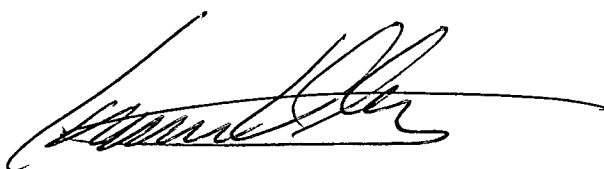
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer 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

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

X
9

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo que se enlaza a la pro-proteína convertasa-subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), en donde dicho anticuerpo comprende un segmento-V de cadena pesada y un segmento-V de cadena ligera, donde cada una comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1), una región determinante de complementariedad 2 (CDR2), y una región determinante de complementariedad 3 (CDR3); en donde:

- i) la CDR1 del segmento-V de la cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 7;
 - ii) la CDR2 del segmento-V de la cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 10;
 - iii) la CDR3 de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionadas entre el grupo que consiste de SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13;
 - iv) la CDR1 del segmento-V de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 21;
 - v) la CDR2 del segmento-V de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 24;
- y
- vi) la CDR3 de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 26.

2. Una composición que comprende un anticuerpo de la Reivindicación 1, y un excipiente fisiológicamente compatible.
