

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-202843- -00004-0000

Fecha: 2014-03-05 15:24:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 13 202843

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

**"PROTEINAS DE UNION DE ANTIGENO CONTRA PROPROTEINA
CONVERTASASUBTILISINA/KEXINA TIPO 9 (PCSK9)"**

Solicitante: **AMGEN, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito dar repuesta a su oficio No. 19881 notificado el 29 de octubre de 2013 y estando dentro de la prórroga solicitada de la siguiente manera:

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando que presenta demasiadas secuencias y no hay suficiente sustento en la descripción para todas las posibles combinaciones que se pueden lograr. De igual forma, el examinador objeta las reivindicaciones 6 y 7 por presentar resultados a alcanzar y las reivindicaciones 8 a 11 por no definir apropiadamente el ácido nucléico, el vector, la célula huésped y el hibridoma. El examinador objeta además la reivindicación 12 por no definir la composición por sus componentes y las proporciones de los mismos y la reivindicación 13 por no definir el kit de partes por los elementos que lo conforman.

Con el fin de subsanar estas objeciones, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 5 reivindicaciones y en el cual se limita el alcance de la solicitud a las secuencias sustentadas por la descripción. Así mismo, se eliminan las reivindicaciones 6 a 13.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Por otro lado, el examinador objeta la suficiencia de la descripción, argumentando que la misma no proporciona evidencia de la actividad reclamada para todas las posibles combinaciones de anticuerpos que se pueden obtener de acuerdo con las reivindicaciones. Así mismo, la oficina de patentes requiere al solicitante para que presente los certificados de depósito de los híbrdomas reclamados.

Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio para restringirlo únicamente a las secuencias sustentadas por los ejemplos y eliminar toda referencia a un híbrdoma.

Unidad de Invención

El examinador objeta la unidad de la solicitud, argumentando que es posible identificar 7 grupos inventivos diferentes y que el hecho que las proteínas reclamadas tengan una actividad común no significa que exista un objeto inventivo común. Puesto que las proteínas sólo tienen en común su actividad y ya existen proteínas en el estado del arte con la misma actividad, el examinador concluye que existe una falta de unidad a posteriori.

Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se limita el alcance de la solicitud a aquellas secuencias debidamente sustentadas por la descripción.

Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de los grupos inventivos 2 y 4, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. El examinador argumenta que la única diferencia entre las proteínas reclamadas y las enseñanzas del estado del arte es que en los documentos del estado del arte no se mencionan específicamente las secuencias de los anticuerpos allí divulgados. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se define de manera más específica el alcance de la invención. Así mismo, el solicitante presenta las siguientes observaciones en relación con los documentos D1 y D2.

El documento D1 describe la generación de anticuerpos policlonales de conejo y cabra contra PCSK9 humana. Uno de los anticuerpos policlonales de conejo anti-humano se generó usando un péptido de PCSK9 humana con una secuencia de aminoácidos a partir de las posiciones 490-502, y el anticuerpo policlonal de cabra anti-humano se generó usando un péptido de

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

PCSK9 humana con una secuencia de aminoácidos a partir de las posiciones 679-692 (ver página 30562, columna derecha, primer párrafo).

Uno de los anticuerpos policlonales de conejo anti-humano de D1 se generó usando un péptido de PCSK9 humana con una secuencia de aminoácidos a partir de las posiciones 31-454 (ver nuevamente página 30562, columna derecha, primer párrafo). Mientras que este anticuerpo policlonal de conejo anti-humano de PCSK9 puede haber reconocido *inter alia* el dominio catalítico de la PCSK9 humana, no hay descripción en D1 que identifique la superficie específica en PCSK9 a la que los anticuerpos pueden haberse unido, tal como se provee en la reivindicación 1. Del mismo modo, en el mejor de los casos, no queda claro si el anticuerpo policlonal habría tenido realmente las propiedades de neutralización de las proteínas de unión a antígeno de acuerdo a la nueva reivindicación 1.

D2 describe la generación de anticuerpos policlonales de conejo contra PCSK9 humana así como también anticuerpos monoclonales de murino contra PCSK9 humana. Los anticuerpos policlonales de conejo se generaron usando péptidos de PCSK9 humana con secuencias de aminoácidos a partir de las posiciones 165-180 y 220-240 (ver página 3003, columna izquierda, "Anticuerpos"). Los anticuerpos monoclonales de murino se generaron usando una proteína PCSK9 humana purificada. D2 indica que uno de los anticuerpos monoclonales resultantes ("13D3") reconoció el dominio catalítico, mientras que el otro anticuerpo monoclonal ("15D6") reconoció la región C-terminal de PCSK9.

En cuanto a los anticuerpos policlonales, se aplican consideraciones similares a aquellas hechas con respecto a los anticuerpos policlonales descritos en D1. Es decir, que aunque el anticuerpo de conejo policlonal anti PCSK9 humana puede haber reconocido (entre otros) al dominio catalítico de la PCSK9 humana, D2 no identifica la superficie específica de PCSK9 a la cual se unen los anticuerpos y además no queda claro si los anticuerpos policlonales habrían tenido las propiedades neutralizantes de esta invención.

En cuanto al anticuerpo monoclonal de murino 13D3 descrito en D2 como que reconoce el dominio catalítico, el Solicitante nota que simplemente no existe otra información acerca de este anticuerpo. Específicamente, no existe descripción en D2 si 13D3 se une o no a alguna de las superficies específicas, menos aun si tenía realmente la capacidad de neutralización requerida por la reivindicación. De hecho, se puede asumir a partir de D2 que 13D3 no era neutralizador ya que el documento dice que podrían usarse estrategias adicionales para neutralizar la actividad de PCSK9 (ver página 3002, último párrafo). Además, es claro a partir de D2 que los autores no estaban seguros del método para neutralizar PCSK9 (es decir, si desarrollar

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

anticuerpos para bloquear la interacción de PCSK9 con LDLR o desarrollar inhibidores para bloquear la acción de PCSK9 en plasma (página 3002, último párrafo). Por lo tanto es claro que no puede decirse que D2 anticipe a los anticuerpos que se enseñan en la presente, y mucho menos al anticuerpo 31H4 que se reivindica específicamente.

Resumiendo, mientras que podría ser posible que D1-D2 describan anticuerpos específicos contra PCSK9, ninguno de ellos describe anticuerpos que tengan como objetivo los epítopos específicos en PCSK9 descritos y reivindicados en las presentes reivindicaciones, ni tampoco se describe que tales anticuerpos serían neutralizados en el sentido de las reivindicaciones.

Por lo tanto, aplicando nuevamente los estándares apropiados identificados anteriormente para la evaluación de novedad, el Solicitante sostiene que ninguno de D1-D2 anticipa la materia actualmente reivindicada.

Con respecto a la altura inventiva, ninguno de los documentos citados enseña anticuerpos neutralizantes de PCSK9. De hecho, D2 señala que podrían usarse estrategias adicionales para neutralizar la actividad de PCSK9 (ver página 3002, último párrafo). Este texto además deja claro que los autores del documento no estaban seguros sobre qué método utilizar para neutralizar a PCSK9 (es decir, si desarrollar anticuerpos para bloquear la interacción de PCSK9 con LDL o desarrollar inhibidores para bloquear la acción de PCSK9 en plasma (página 3002, último párrafo). De hecho, ambos documentos estaban lejos de proporcionar anticuerpos neutralizantes, y mucho menos de explicar los parámetros de unión y las especificidades de epítopo que resultan útiles para los anticuerpos neutralizantes.

D1 y D2 no incluyen enseñanzas que llevarían a una persona versada en la materia a proponer el anticuerpo 31H4 que se reivindica y que posee propiedades neutralizantes. Está claro que no todos los anticuerpos que reconocen un epítopo serían adecuados para dicho propósito. Partiendo de los documentos D1 y D2, no hay ninguna indicación clara de qué estrategia utilizar para obtener los anticuerpos neutralizantes que se reivindican.

A la luz de lo anterior, el solicitante considera que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados por el examinador.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

- Mediante escrito separado, en esta misma fecha, estoy presentando solicitud divisional de la presente solicitud de patente, copia de la cual adjunto al presente escrito para su referencia.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/Chr

P3016

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

1. Una proteína de unión a antígeno, donde el dominio variable de cadena liviana y el dominio variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste en:
un dominio variable de cadena liviana que tiene una secuencia señalada en SEQ ID NO: 12 y
un dominio variable de cadena pesada que tiene una secuencia señalada en SEQ ID NO: 67;
donde la proteína de unión a antígeno se une específicamente a la PCSK9.
2. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende:
 - (a) la secuencia constante de cadena liviana de SEQ ID NO: 156;
 - (b) la secuencia constante de cadena liviana de SEQ ID NO: 157;
 - (c) la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 154;
 - (d) la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 155;
 - (e) la secuencia constante de cadena liviana de SEQ ID NO: 156 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 154,
 - (f) la secuencia constante de cadena liviana de SEQ ID NO: 157 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 154;
 - (g) la secuencia constante de cadena liviana de SEQ ID NO: 156 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 155; o
 - (h) la secuencia constante de cadena liviana de SEQ ID NO: 157 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 155.
3. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la proteína de unión a antígeno tiene al menos una de las siguientes características:
 - (a) se une a una variante de PCSK9 que tiene una mutación puntual D374Y;
 - (b) se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo recombinante, un fragmento de anticuerpo que se une a antígeno, un anticuerpo de cadena simple, un diacuerpo, un fragmento Fab, un fragmento F(fa')_x, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, un anticuerpo IgG3, y un anticuerpo IgG4;
 - (c) se une a PCSK9 con una K_d que es menor a 1 nM, o es menor a 100 pM;
 - (d) puede bloquear la unión de D374Y PCSK9 a la LDLR con una IC₅₀ de menos de 200 pM; o
 - (e) puede inhibir sustancialmente la unión de PCSK9 a LDLR en al menos alrededor de 60%, o al menos alrededor de 80%.

4. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que cuando se unen a la PCSK9:

(a) se une a PCSK9 con la misma Kd que el anticuerpo de referencia;

(b) inhibe la unión de PCSK9 a LDLR con la misma IC50 que dicho anticuerpo de referencia; o

(c) tiene competencia cruzada por la unión con dicho anticuerpo de referencia por PCSK9,

donde dicho anticuerpo de referencia comprende una combinación de secuencias de dominios variables de cadena liviana y cadena pesada seleccionados del grupo que consiste en un dominio de cadena liviana seleccionados del grupo que consiste en un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 10 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 72; un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 12 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 67; un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 17 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 51; un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 35 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 79; un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 33 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 65; un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 461 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 459; un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 481 y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 479; y un dominio variable de cadena liviana que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 465, y un dominio variable de cadena pesada que tiene la secuencia señalada en SEQ ID NO: 463.

5. Un ácido nucleico que codifica a la proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una región variable de cadena pesada codificada por la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 152 y una región variable de cadena liviana codificada por la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 153.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8



No. 14-047016- 00000-0000

Fecha: 2014-03-05 15:20:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19

DIRECCION
CONVERSION, DIV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-202843- 00003-0000

Fecha: 2014-03-05 15:20:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 19

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

AMGEN INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	One Amgen Center Drive	Thousand Oaks, California 91320
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo general

4. Datos del trámite

CONVERSION	
Expediente	
De:	
A:	

DIVISION	
Expediente	13 202843
No. de Divisional	UNO (1)

FUSION	
Expediente	
De:	
A:	

5. Comprobante de Pago No. 14-0024993, 14-0024942 Fecha Marzo 5 de 2014

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ CD-R que contiene texto de la descripción, reivindicaciones, figuras y secuencias

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Margarita Castellanos Abondano
Firma

39.779.654 de Bogotá 70.819 C.S.J.
C.C. T.P.