

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante / Titular			
Nombre:	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co	
Dirección:	CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Número:	39779654-			
2	Dato de la Creación			
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL COLESTEROL	000000		15137634	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	Se adjunta memorial de respuesta al Oficio de Fondo No. 10144, junto con un nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinticinco (25) reivindicaciones.		

4	Anexos
☒ Anexos	

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **15 137634**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
“FORMULACIÓN CON ANTICUERPOS 11F1, 8A3 Y 8A1”
Solicitante: **AMGEN INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **10144** notificado el **01 de septiembre de 2015** y para el cual solicité oportunamente prórroga el día **23 de noviembre de 2015**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Siguiendo las amables sugerencias del examinador, se ha modificado el título de la solicitud como sigue:

“FORMULACIÓN CON ANTICUERPOS 11F1, 8A3 Y 8A1”

En consecuencia, el título de la solicitud refleja claramente el objeto reivindicado.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.

Las nuevas reivindicaciones están basadas en el formato que se presentó con el pliego reivindicatorio otorgado para la solicitud madre, pero dirigidas a un objeto inventivo diferente. Vale mencionar que estas nuevas reivindicaciones no contienen términos imprecisos, resultados a alcanzar, definiciones no concisas, características no esenciales, porcentajes de identidad y nombres comerciales.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

3. Descripción

Considerando el nuevo alcance definido por el pliego reivindicatorio que se adjunta en esta oportunidad, es posible establecer que una persona del oficio normalmente versada en la materia puede llevar a cabo la invención, cumpliendo así con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486.

Por lo tanto, esta objeción se ve superada.

4. Unidad de invención

Con el ánimo de subsanar esta objeción, se ha limitado el alcance de las nuevas reivindicaciones al grupo inventivo 1 como fue identificado por el examinador, es decir, formulaciones dirigidas a los anticuerpos 11F1, 8A3, 8A1 y los CDRs consenso de dichos anticuerpos. Vale mencionar que las formulaciones según la invención encuentran el debido soporte a lo largo de la descripción.

Por lo tanto, el nuevo pliego reivindicatorio cumple con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

5. Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento el examinador citó los documentos D1: WO 2009026558 y D2: Cleland J *et al.*

De conformidad con el análisis del examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a proponer nuevas formulaciones estables anti-PCSK9, con el fin de que sean utilizadas para el tratamiento de trastornos relacionados con el colesterol mencionados en el documento D2, con los diferentes componentes también mencionados en el documento D1.

A este respecto, se solicita atentamente tener en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio. Tal como se indicó anteriormente, el nuevo alcance está dirigido a formulaciones estables de los anticuerpos 11F1, 8A3, 8A1 y los CDRs consenso de dichos anticuerpos.

De esta manera, la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por las siguientes razones:

Para estudiar el nivel inventivo, el examinador analizó la identidad de SEQ ID NO: 1 de la presente solicitud. Sin embargo, debido a las limitaciones introducidas en el pliego reivindicatorio, dicha secuencia fue eliminada de las reivindicaciones. En consecuencia, la presente solicitud es novedosa, inventiva y posee aplicación industrial.

Adicionalmente, es importante resaltar que:

El documento D1 hace referencia a anticuerpos que se unen a PCSK9 y enuncia numerosos componentes que podrían ser incluidos en una formulación. Sin embargo, D1 falla en ejemplificar una formulación específica y más aún la formulación estable como la que se reivindica en la presente solicitud.

D1 no enseña ni sugiere como un experto en el arte, elegiría específicamente las cantidades del anticuerpo monoclonal, del tampón, del surfactante y del estabilizador para obtener la formulación que se define en la actual reivindicación 1. En consecuencia, el experto en el arte no podría derivar de manera obvia la presente solicitud.

Aun si el experto en el arte intentara producir una formulación basándose en D1, no tendría una alta expectativa de éxito para obtener una formulación estable y efectiva ya que las formulaciones pueden afectar el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de depuración *in vivo* de los anticuerpos de la invención. Dicha formulación estable ha sido lograda por la presente invención, como se demuestra en los ejemplos de la descripción. Estos resultados indican que la formulación almacenada a 4°C por al menos 6 meses es estable.

D2 también falla en ejemplificar la formulación estable reivindicada en la presente solicitud. De hecho, al igual que D1, D2 no enseña ni sugiere a un experto en el arte las cantidades específicas del anticuerpo monoclonal, del tampón, del surfactante y del estabilizador como se definen en la actual reivindicación 1. En consecuencia, un experto en el arte no se vería motivado a obtener la formulación estable y efectiva reivindicada en la presente solicitud.

Como resultado, la selección de componentes específicos en una cantidad específica combinados en una formulación conlleva una actividad inventiva y el efecto resultante no es sugerido por D1 o D2.

Consecuentemente, esta objeción se supera.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinticinco (25) reivindicaciones.

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/jm
P4100
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN RESPUESTA A

OFICIO DE FONDO NO. 10144

1. Una formulación estable caracterizada porque comprende:

- a) un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a PCSK9, en donde PCSK9 comprende los aminoácidos de SEQ ID NO: 1, donde el anticuerpo monoclonal comprende una región determinante complementaria (CDR) de cadena ligera CDRL1 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, CDRL2 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, y CDRL3 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, y una región determinante complementaria (CDR) de cadena pesada CDRH1 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583, CDRH2 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583, y CDRH3 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583 en una cantidad de entre 40 mg/ml y 300 mg/ml;
- b) un tampón en una cantidad de entre 0,05 mM y 40 mM;
- c) un surfactante en una cantidad que es entre el 0,004 % p/v y el 20 % p/v;
- y
- d) al menos un estabilizador en una cantidad de entre el 0,5 % p/v y el 10 % p/v, en donde la formulación estable tiene un pH de entre 4,0 y 6,0.

2. La formulación estable de la reivindicación 1, caracterizada porque cada CDR está definido de acuerdo con la definición de Kabat, la definición de Chothia, la combinación de las definiciones de Kabat y Chothia, la definición de AbM, o la definición de contacto de CDR.

3. La formulación estable de la reivindicación 1, caracterizada porque el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582 y

una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583.

4. La formulación estable de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el anticuerpo monoclonal además comprende:

- a) la secuencia constante de cadena ligera de SEQ ID NO: 156;
- b) la secuencia constante de cadena ligera 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 ligera de SEQ ID NO: 156 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 154,
- f) la secuencia constante de cadena ligera de SEQ ID NO: 157 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 154;
- g) la secuencia constante de cadena ligera de SEQ ID NO: 156 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 155; o
- h) la secuencia constante de cadena ligera de SEQ ID NO: 157 y la secuencia constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 155.

5. La formulación estable de la reivindicación 1, caracterizada porque el tampón se selecciona del grupo que consiste en glutamato, fosfato, salina con tampón de fosfato, acetato sódico, citrato de sodio y tampón Tris.

6. La formulación estable de la reivindicación 5, caracterizada porque dicho tampón es acetato de sodio.

7. La formulación estable de la reivindicación 6, caracterizada porque el tampón está presente en una cantidad de 10-20 mM.

8. La formulación estable de la reivindicación 7, caracterizada porque dicho surfactante es polisorbato 80 o polisorbato 20.

9. La formulación estable de la reivindicación 8, caracterizada porque dicho surfactante está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,004 % p/v y aproximadamente el 0,01 % p/v.

10. La formulación estable de la reivindicación 9, caracterizada porque dicho estabilizador se selecciona del grupo que consiste en un polihidroxi hidrocarburo, un disacárido, un poliol, prolina, arginina, lisina, metionina, taurina y alcohol bencílico.

11. La formulación estable de la reivindicación 10, caracterizada porque dicho estabilizador es un polihidroxi hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, manitol y glicerol.

12. La formulación estable de la reivindicación 10, caracterizada porque dicho estabilizador es un disacárido seleccionado del grupo que consiste en sucrosa, maltosa, lactosa, fructosa y trehalosa.

13. La formulación estable de la reivindicación 12, caracterizada porque dicho estabilizador es sucrosa.

14. La formulación estable de la reivindicación 13, caracterizada porque el estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente el 9 % p/v.

15. La formulación estable de la reivindicación 10, caracterizada porque el estabilizador es prolina.

16. La formulación estable de la reivindicación 15, caracterizada porque la prolina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 2 % y el 3 % p/v.

17. La formulación estable de la reivindicación 14, caracterizada porque la

formulación tiene un pH de entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 5,5.

18. La formulación estable de la reivindicación 16, caracterizada porque la formulación tiene un pH de entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 5,5.

19. La formulación estable de la reivindicación 17, caracterizada porque el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 465, 485, o 582 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 459, 463, 483, o 583.

20. La formulación estable de la reivindicación 17, caracterizada porque la cadena pesada comprende: un CDR1 que comprende SEQ ID NOs: 500, 511, 513 o 585, un CDR2 que comprende SEQ ID NOs: 501, 528 o 586, y un CDR3 que comprende SEQ ID NOs: 502, 534 o 587, y la cadena ligera comprende: un CDR1 que comprende SEQ ID NO: 503, un CDR2 que comprende SEQ ID NO: 504, y un CDR3 que comprende SEQ ID NOs: 505, 558 o 584.

21. La formulación estable de la reivindicación 18, caracterizada porque el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583.

22. La formulación estable de la reivindicación 18, caracterizada porque la cadena pesada comprende: un CDR1 que comprende SEQ ID NOs: 500, 511, 513 o 585, un CDR2 que comprende SEQ ID NOs: 501, 528 o 586, y un CDR3 que comprende SEQ ID NOs: 502, 534 o 587, y la cadena ligera comprende: un CDR1 que comprende SEQ ID NO: 503, un CDR2 que comprende SEQ ID NO: 504, y un CDR3 que comprende SEQ ID NOs: 505, 558 o 584.

23. La formulación estable de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, caracterizada porque el anticuerpo monoclonal esta entre 120 mg/ml a 140 mg/ml.

24. Una formulación estable caracterizada porque comprende:

(a) un anticuerpo monoclonal en una cantidad de entre 70 mg/ml y 200 mg/ml, dicho anticuerpo monoclonal comprende:

i) una región determinante complementaria (CDR) de cadena ligera CDRL1 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, CDRL2 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, y CDRL3 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, y una región determinante complementaria (CDR) de cadena pesada CDRH1 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583, CDRH2 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583, y CDRH3 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583; o

ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 459, 463, 483, o 583;

(b) 10 mM de acetato de sodio;

(c) 9,0 % p/v de sucrosa;

(d) entre el 0,004 % y el 0,01 % p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 y

(e) un pH de aproximadamente 5,2.

25. Una formulación estable caracterizada porque comprende:

(a) un anticuerpo monoclonal en una cantidad de entre 70 mg/ml y 200 mg/ml, dicho anticuerpo monoclonal comprende:

i) una región determinante complementaria (CDR) de cadena ligera CDRL1 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, CDRL2 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, y

CDRL3 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582, y una región determinante complementaria (CDR) de cadena pesada CDRH1 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483 o 583, CDRH2 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483, o 583, y CDRH3 presente en la secuencia SEQ ID NOs: 459, 463, 483, o 583; o

ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 465, 485 o 582 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 459, 463, 483, o 583;

(b) 10 mM de acetato de sodio;

(c) entre 2,0% y 3,0% p/v de prolina;

(d) 0,01 % p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 y

(e) un pH de 5,0.