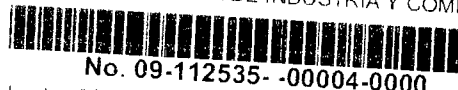


Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112535- -00004-0000

Fecha: 2009-12-30 17:29:48 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act: 444 RLSPULSTARLOUL Folios: 14

Ref.: Expediente N° 09-112.535

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "MOLECULAS Y MÉTODOS
PARA MODULAR LA PRO-PROTEÍNA CONVERTASA-
SUBTILISINA/QUEXINA TIPO 9 (PCSK9)"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000167

RESPUESTA AL OFICIO No. 12515 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 339, DE FECHA 13 DE NOVIEMBRE DE 2009
(EXAMEN DE FORMA)

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 en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado de ese Despacho dentro del término legal previsto en el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo en los siguientes términos:

1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito adjuntar un nuevo Capitulo Reivindicatorio Modificado, del que han sido eliminadas las reivindicaciones 47, 48, 50-64 y 82, quedando un total de 64 reivindicaciones. Así las cosas adjunto un recibo de pago valor de \$1.225.000.00, que cubre el valor adicional por 49 reivindicaciones por encima de 15.
2. Solicito al Despacho sea tenido en cuenta el nuevo pliego de Reivindicaciones en el presente trámite.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capitulo Reivindicatorio Modificado
Tasa de (49) Reivindicaciones adicionales (\$1.225.000.00)

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una molécula de enlace de polipéptido de pro-proteína convertasa-subtilisina/quexina tipo 9 aislada (PCSK9), la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo dentro del dominio catalítico de la PCSK9 humana (SEQ ID NO:1), dentro o traslapándose con uno de los siguientes:

- (a) aminoácidos 166-177 de la SEQ ID NO:1;
- (b) aminoácidos 187-202 de la SEQ ID NO:1;
- (c) aminoácidos 206-219 de la SEQ ID NO:1;
- (d) aminoácidos 231-246 de la SEQ ID NO:1;
- (e) aminoácidos 277-283 de la SEQ ID NO:1;
- (f) aminoácidos 336-349 de la SEQ ID NO:1;
- (g) aminoácidos 368-383 de la SEQ ID NO:1; o
- (h) aminoácidos 426-439 de la SEQ ID NO:1.

2. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada, la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo dentro del dominio rico en cisteína de la PCSK9 humana, dentro o traslapándose con uno de los siguientes:

- (a) aminoácidos 443-500 de la SEQ ID NO: 1;
- (b) aminoácidos 557-590 de la SEQ ID NO: 1; o
- (c) aminoácidos 636-678 de la SEQ ID NO: 1.

3. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada, la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo dentro del pro-dominio de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con los aminoácidos 89-134 de la SEQ ID NO:1.

3

4. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la porción de enlace de antígeno reacciona cruzadamente con una PCSK9 de un primate no humano.

5. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la porción de enlace de antígeno reacciona cruzadamente con una PCSK9 de una especie de roedor.

6. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo lineal.

7. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal.

8. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de cada uno de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 89-101 de la SEQ ID NO:1; y
- (b) aminoácidos 106-134 de la SEQ ID NO:1.

9. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de cada uno de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 166-177 de la SEQ ID NO:1; y
- (b) aminoácidos 443-458 de la SEQ ID NO:1.

10. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de dos o tres de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 187-202 de la SEQ ID NO:1;
- (b) aminoácidos 231-246 de la SEQ ID NO:1; y
- (c) aminoácidos 368-383 de la SEQ ID NO:1.

298

11. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de cada uno de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 206-219 de la SEQ ID NO:1; y
- (b) aminoácidos 277-283 de la SEQ ID NO:1.

12. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de cada uno de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 336-349 de la SEQ ID NO:1; y
- (b) aminoácidos 426-439 de la SEQ ID NO:1.

13. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de dos o tres de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 459-476 de la SEQ ID NO:1;
- (b) aminoácidos 486-500 de la SEQ ID NO:1; y
- (c) aminoácidos 557-573 de la SEQ ID NO:1.

14. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 7, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que consiste en cuando menos una porción de dos o tres de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 577-590 de la SEQ ID NO:1;
- (b) aminoácidos 636-645 de la SEQ ID NO:1; y
- (c) aminoácidos 659-677 de la SEQ ID NO:1.

15. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 2, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza específicamente con un epítipo de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con uno de los siguientes:

- (a) aminoácidos 443-458 de la SEQ ID NO:1;
- (b) aminoácidos 459-476 de la SEQ ID NO:1;
- (c) aminoácidos 486-500 de la SEQ ID NO:1;

299

S

- (d) aminoácidos 557-573 de la SEQ ID NO:1;
- (e) aminoácidos 577-590 de la SEQ ID NO:1;
- (f) aminoácidos 636-645 de la SEQ ID NO:1; o
- (g) aminoácidos 659-677 de la SEQ ID NO:1 .

16. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 3, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza específicamente con un epítipo de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con uno de los siguientes:

- (a) aminoácidos 89-101 de la SEQ ID NO:1; o
- (b) aminoácidos 106-134 de la SEQ ID NO:1.

17. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con PCSK9 con una constante de disociación (K_D) igual o menor que 10 nM.

18. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con PCSK9 con una constante de disociación (K_D) igual o menor que 1 nM.

19. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 18, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con PCSK9 con una K_D igual o menor que 0.5 nM.

20. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 19, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con una PCSK9 humana con una K_D igual o menor que 0.1 nM.

21. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 18, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con la PCSK9 de un primate no humano con una K_D igual o menor que 0.3 nM.

22. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 18, en donde la porción de enlace de antígeno de la misma se enlaza con la PCSK9 de ratón con

300

6

una K_D igual o menor que 0.5 nM.

23. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de enlace de antígeno es una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo humano.

24. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 23, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado o "humaneered".

25. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de enlace de antígeno es una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo monoclonal.

26. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 23, en donde la porción de enlace de antígeno es una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo policlonal.

27. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde la molécula de enlace de PCSK9 es un anticuerpo quimérico.

28. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde la molécula de enlace de PCSK9 comprende un fragmento Fab, un fragmento Fab', un $F(ab')_2$, o un fragmento Fv del anticuerpo.

29. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde la molécula de enlace de PCSK9 comprende un Fv de una sola cadena.

30. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde la molécula de enlace de PCSK9 comprende un diacuerpo.

31. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de enlace de antígeno se deriva a partir de un

30

anticuerpo de uno de los siguientes isotipos: IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

32. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9 inhibe el enlace de PCSK9 con un ligando de PCSK9.

33. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9 inhibe el enlace de PCSK9 con un receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL-R).

34. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9 inhibe la actividad proteolítica de PCSK9.

35. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 34, en donde la molécula de enlace de PCSK9 inhibe la proteólisis del pro-dominio de PCSK9.

36. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9 inhibe una disminución de LDL-R dependiente de PCSK9 sobre un hepatocito.

37. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 36, en donde la molécula de enlace de PCSK9 inhibe la degradación de LDL-R dependiente de PCSK9 sobre los hepatocitos.

38. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9, cuando se pone en contacto con un hepatocito bajo condiciones en donde esté presente la PCSK9, aumenta la absorción de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c) por parte del hepatocito, en relación con la absorción de LDL-c por parte de un hepatocito en ausencia de la molécula de enlace de PCSK9.

39. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones

anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9 se enlaza con PCSK9 en la presencia de LDL-C.

4

40. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de enlace de PCSK9 se enlaza con PCSK9 en la presencia de suero.

41. Una molécula de enlace de PCSK9, la cual comprende un dominio de enlace de PCSK9, en donde la secuencia de aminoácidos del dominio de enlace de PCSK9 es cuando menos 75 por ciento idéntica a una secuencia de aminoácidos de un pliegue de tipo inmunoglobulina de una fibronectina, un receptor de citoquina, o una cadherina, y en donde la secuencia de aminoácidos del dominio de enlace de PCSK9 se altera, en relación con la secuencia de aminoácidos del pliegue de tipo inmunoglobulina, de tal manera que el dominio de enlace de PCSK9 se enlaza específicamente con la PCSK9.

42. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 41, en donde el dominio de enlace de PCSK9 se enlaza con la PCSK9 con una K_D igual o menor que 10 nM.

43. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 41, en donde el dominio de enlace de PCSK9 se enlaza con la PCSK9 con una K_D igual o menor que 1 nM.

44. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 41, en donde el pliegue de tipo Ig es un pliegue de tipo Ig de una fibronectina.

45. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 44, en donde el pliegue de tipo Ig es un pliegue de tipo Ig de fibronectina tipo III.

46. Una composición farmacéutica, la cual comprende la molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 45.

47. Un péptido que consiste en una secuencia de aminoácidos cuando menos 90 por ciento idéntica a una de las siguientes secuencias de aminoácidos:

YRADEYQPPDGG (SEQ ID NO:4);
TSIQSDHREIEGRVMV (SEQ ID NO:5);
ENVPEEDGTRFHRQ (SEQ ID NO:6);
AGVVSGRDAGVAKGAS (SEQ ID NO:7);
VQPVGPL (SEQ ID NO:8);
VGATNAQDQPVTLG (SEQ ID NO:9);
IIGASSDCSTCFVSQS (SEQ ID NO:10);
EAWFPEDQRVLTPN (SEQ ID NO:11);
ALPPSTHGAGWQLFCR (SEQ ID NO:12);
TVWSAHSGPTRMATAIAR (SEQ ID NO:13);
CSSFSRSGKRRGERM (SEQ ID NO:14);
HVLTCSSHWEVEDLGT (SEQ ID NO:15);
PVLPRGQPNQCVG (SEQ ID NO:16);
SALPGTSHVL (SEQ ID NO:17);
RDVSTTGSTSEEAVTAVAI (SEQ ID NO:18);
SQSERTARRLQAQ (SEQ ID NO:2); o
GYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELA (SEQ ID NO:3).

48. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada, la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo dentro del pro-dominio de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con uno de los siguientes:

- (a) aminoácidos 101-107 de la SEQ ID NO: 1; o
- (b) aminoácidos 123-132 de la SEQ ID NO: 1.

49. La molécula de enlace de PCSK9 aislada de la Reivindicación 48, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo dentro del pro-dominio de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con los aminoácidos 101-107 de la SEQ ID NO:1.

50. La molécula de enlace de PCSK9 aislada de la Reivindicación 48, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo dentro del pro-dominio de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con los aminoácidos 123-132 de la SEQ ID NO:1.

51. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada que compite cruzadamente por el enlace con PCSK9, con una molécula de enlace de PCSK9 que se enlaza con un epítipo dentro del pro-dominio de la PCSK9 humana dentro o traslapándose con uno de los siguientes:

- (a) aminoácidos 101-107 de la SEQ ID NO: 1; o
- (b) aminoácidos 123-132 de la SEQ ID NO: 1.

52. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 50, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal.

53. La molécula de enlace de PCSK9 de la Reivindicación 52, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo no lineal que comprende todos o cuando menos una porción de cada uno de los siguientes epítipos lineales:

- (a) aminoácidos 101-107 de la SEQ ID NO:1; y
- (b) aminoácidos 123-132 de la SEQ ID NO:1.

54. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada, la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza dentro de los aminoácidos 101-132 de la SEQ ID NO:1.

55. La molécula de enlace de PCSK9 aislada de la Reivindicación 54, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza dentro de los aminoácidos 101-132 de la SEQ ID NO:1 y comprende cuando menos un aminoácido de la SEQ ID NO:2 y cuando menos un aminoácido de la SEQ ID NO:3.

56. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada, la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una

PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo que traslapa cuando menos un aminoácido de la SEQ ID NO:2 y cuando menos un aminoácido de la SEQ ID NO:3.

57. Una molécula de enlace de PCSK9 aislada, la cual comprende una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza específicamente con una PCSK9, en donde la porción de enlace de antígeno se enlaza con un epítipo seleccionado a partir del grupo que consiste en un epítipo dentro de la SEQ ID NO:2, un epítipo dentro de la SEQ ID NO:3, o un epítipo que traslapa cuando menos un aminoácido de la SEQ ID NO:2 y cuando menos un aminoácido de la SEQ ID NO:3.

58. La molécula de enlace de PCSK9 aislada de la Reivindicación 56 o 57, en donde el aminoácido de la SEQ ID NO:2 es glutamina.

59. La molécula de enlace de PCSK9 aislada de la Reivindicación 56 o 57, en donde la porción de enlace de antígeno traslapa cuando menos dos aminoácidos de la SEQ ID NO:3.

60. La molécula de enlace de PCSK9 aislada de la Reivindicación 59, en donde los aminoácidos son glicina y tirosina.

61. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 50 y 52 a 60, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado, "humaneered", o quimérico.

62. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 50 y 52 a 60, en donde la porción de enlace de antígeno es una porción de enlace de antígeno de un anticuerpo monoclonal o policlonal.

63. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 60, en donde la molécula de enlace de PCSK9 comprende un fragmento Fab, un Fv de una sola cadena, un fragmento Fab', un F(ab')₂, un diacuerpo, o un

12

fragmento Fv del anticuerpo.

64. La molécula de enlace de PCSK9 de cualquiera de las Reivindicaciones 48 a 50 y 52 a 60, en donde la porción de enlace de antígeno se deriva a partir de un anticuerpo de uno de los siguientes isotipos: IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

307

13

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

Se eliminaron las Reivindicaciones 47, 48, 50-64 y 82.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 98,700
FECHA : DICIEMBRE 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112535- -00004-0000

Fecha: 2009-12-30 17:29:48 Dep: 2020 DIR NULVASC
Tra: 11 PATENTE Y Lve: 378 FASE NACIONAL
Act: 444 RESPUESTA REQUERIDA Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130522280	30/12/2009	3,628,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
49	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	1,225,000.00
		TOTAL :	\$ 1,225,000.00

SON: UN MILLON DCCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 112535
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/054417
	Fecha inicio fase nacional	13/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11292
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 SET. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand