

P-13066

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0002719**
 Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS**
 INC.

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **REGENERON PHARMACEUTICALS INC.**, domiciliada en Nueva York, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **5056** notificado el 7 de abril de 2017 y relacionado con requerimientos formales y técnicos de la solicitud, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos y modificaciones en respuesta a dichos requerimientos, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite.

1. Poder

Primeramente, de acuerdo con lo requerido, me permito acompañar con este escrito el poder conferido por el solicitante, REGENERON PHARMACEUTICALS INC., el cual me faculta para ratificar las actuaciones surtidas en este expediente y representarla en el presente trámite. De esta forma, me permito informar que la presente solicitud se ajusta a las disposiciones del Artículo 26 de la Decisión 486/00.

2. Título de la solicitud

Adicionalmente, tomando en consideración lo expuesto por el examinador en el oficio arriba mencionado con relación al título de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar el siguiente nuevo título:

« *ANTICUERPOS ANTI-GLUCAGÓN* »

De esta manera, el nuevo título es lo suficientemente claro, breve y descriptivo para referirse a la solicitud en estudio.

3. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otra parte, me permito mencionar que es deseo del solicitante presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 19 reivindicaciones y reemplaza al anteriormente presentado, el cual contempla las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 8, 14, 15, 17, 19 y 20 anteriormente presentadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.
- La reivindicación 1 fue modificada para indicar que los anticuerpos comprenden las CDRs que están dentro de determinados pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR especificados en la misma.
- Las reivindicaciones 9, 10, 12, 13, 16 y 18 fueron modificadas para corregir su dependencia en vista de las reivindicaciones eliminadas.
- La reivindicación 11 anteriormente presentada fue modificada para referirse a determinados conjuntos de secuencias de CDR.
- Las reivindicaciones 21 a 25 anteriormente presentadas fueron modificadas para referirse a composiciones farmacéuticas en lugar de métodos de tratamiento.

En cuanto a estas modificaciones, me permito reiterar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y fueron realizadas con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado.

Adicionalmente, con relación al número de reivindicaciones, atentamente me permito decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el originalmente pagado y se refiere, en esencia, al mismo objeto, pero definido con mayor claridad y concisión.

4. Excepción de la patentabilidad

En conexión con lo anterior y con lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *«El objeto de las reivindicaciones 19 a 25 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que corresponde a un método de tratamiento, ya que menciona la administración de la composición farmacéutica a un paciente que lo necesita para bajar los niveles de glucosa en sangre o para tratar una afección o enfermedad asociada con niveles altos de glucosa en la sangre»*, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3 del presente memorial, las reivindicaciones 19 y 20

anteriormente presentadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio; y las reivindicaciones 21 a 25 anteriormente presentadas (que corresponden a las reivindicaciones 15 a 19 del nuevo capítulo reivindicatorio) fueron modificadas para referirse a composiciones farmacéuticas en lugar de métodos de tratamiento. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5. Claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio

Finalmente, en relación con las objeciones de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado, amablemente me permito manifestar que mediante las nuevas reivindicaciones quedan subsanadas dichas objeciones, toda vez que la presente invención se reclama de manera clara, concisa y con pleno soporte en la descripción de la presente solicitud. En este sentido, frente a cada objeción en particular, amablemente me permito señalar lo siguiente:

5.1. *«La reivindicación 1 carece de sustento, toda vez que no se evidencia en la descripción el desarrollo de anticuerpos con todas las combinaciones de secuencias de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera reclamadas».*

Con respecto a lo anterior, me permito manifestar que, tal y como se expuso en el numeral 3 del presente documento, la reivindicación 1 fue modificada para indicar que los anticuerpos comprenden las CDRs que están dentro de determinados pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR especificados en la misma, los cuales cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción y corresponden a una generalización razonable de las mismas. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5.2. *«Las reivindicaciones 1 a 18 no son claras, porque utilizan las expresiones "una o más", "fragmento de unión a antígeno", las cuales son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica».*

En conexión con lo anterior, me permito indicar que la expresión «una o más» no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, en cuanto a la expresión «fragmento de unión a antígeno», me permito destacar que en vista de que la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio especifica las secuencias de CDR que están dentro de determinados pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR, la expresión en cuestión es aún más precisa. Como se enseña en el párrafo [0084] de la descripción, un fragmento de unión a antígeno es la porción de un anticuerpo que se une al antígeno, y en este caso, es la porción de unión a

antígeno de un anticuerpo que comprende las secuencias de CDR dentro de pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR específicos. Asimismo, es preciso decir que una persona normalmente versada en la materia entendería el significado de la frase «fragmento de unión a antígeno» tal como se usa comúnmente en el estado del arte.

Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5.3. *«Las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 no son claras, porque menciona que el anticuerpo (...) los cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen el anticuerpo reclamado, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado».*

En relación con lo anterior, me permito indicar, en primer lugar, que tal y como se expuso en el numeral 3 del presente documento, las reivindicaciones 14 y 15 anteriormente presentadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por su parte, en cuanto a las reivindicaciones 1 a 6, primero me permito señalar que las expresiones objetadas no hacen parte de la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio, y segundo, que la materia objeto de las reivindicaciones 2 a 6 no corresponde a resultados a alcanzar sino a características particulares de la invención que permiten limitar el alcance de la misma. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5.4. *«Las reivindicaciones 8 y 9 carecen de sustento, porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de anticuerpos con todas las combinaciones de secuencias de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera reclamadas».*

En cuanto a lo anterior, me permito indicar, en primer lugar, que tal y como se expuso en el numeral 3 del presente documento, la reivindicación 8 anteriormente presentada fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Ahora bien, sobre la reivindicación 9 anteriormente presentada (que corresponde a la reivindicación 8 del nuevo capítulo reivindicatorio), me permito manifestar que la modificación realizada a la reivindicación 1 permite superar la objeción dirigida a esta reivindicación. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5.5. *«La reivindicación 11 carece de sustento, porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de anticuerpos con todas las combinaciones de CDRs reclamadas».*

Frente a lo anterior, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 3 del presente documento, la reivindicación 11 anteriormente presentada (que corresponde a la reivindicación 10 del nuevo capítulo reivindicatorio) fue modificada para referirse a

determinados conjuntos de secuencias de CDR, los cuales corresponden a dos ejemplos de anticuerpos en la descripción. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5.6. *«Las reivindicaciones 16 y 17 no son claras ni concisas, porque reclaman de forma repetitiva una molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo que tiene una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146 y una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154».*

En respuesta a lo anterior, me permito indicar, en primer lugar, que la reivindicación 17 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por su parte, con relación a la reivindicación 16 anteriormente presentada (que corresponde a la reivindicación 13 del nuevo capítulo reivindicatorio), me permito destacar que esta fue modificada para eliminar la materia referente a la estructura del anticuerpo y definir el ácido nucleico reclamado únicamente a través de la dependencia. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 19 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

6. Anexos

Finalmente, adjunto al presente memorial me permito presentar:

- Nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 19 reivindicaciones.
- Documento de poder.

Así pues, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 5056 notificado el 7 de abril de 2017, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

P-13066

Nuevo capítulo reivindicatorio

Junio 7, 2017

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a GCG y neutraliza su actividad, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138 y 146/154.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une GCG humano a 25 °C con una K_D que varía de alrededor de 50 pM a alrededor de 750 pM y de alrededor de 300 pM a alrededor de 5 nM a 37 °C, medida por resonancia de plasmones superficiales.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo disminuye los niveles de glucosa en sangre en alrededor de 10% a alrededor de 35% cuando se administra a un mamífero en una dosis única, o como dosis múltiples variando de alrededor de 3 mg/kg a alrededor de 30 mg/kg.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo inhibe la activación mediada por GCG de células que expresan el receptor de glucagón humano (GCGR) con una CI_{50} que varía de alrededor de 7 pM a alrededor de 950 pM.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo reduce los niveles de glucosa en sangre en un mamífero cuando se administra por vía subcutánea, intravenosa, o intramuscular.
6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo reduce los niveles de glucosa en sangre en un mamífero que padece una afección o enfermedad asociada con, o caracterizada en parte por, niveles altos de glucosa en sangre.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 6, en donde la afección o enfermedad asociada con, o caracterizada en parte por niveles altos de glucosa en sangre, se selecciona del grupo que consiste en diabetes, intolerancia a la glucosa, obesidad, hiperglucemia, síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico, hiperglucemia perioperatoria, hiperglucemia en el paciente en unidad de cuidados intensivos, hiperinsulinemia, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina y glucosa en ayunas alterada.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130 y 146; y una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138 y 154.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionado de entre el grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/74; 82/90; 98/106; 114/122; 130/138 y 146/154.

10. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a GCG y neutraliza su actividad, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un conjunto de secuencias de aminoácidos de HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionado de SEQ ID NOs: 20/22/24/28/30/32 y 36/38/40/44/46/48.

11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:

(a) un dominio HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20;

(b) un dominio HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;

(c) un dominio HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(d) un dominio LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(e) un dominio LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30; y

(f) un dominio LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:

(a) un dominio HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36;

(b) un dominio HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38;

(c) un dominio HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40;

(d) un dominio LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44;

(e) un dominio LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46; y

(f) un dominio LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

13. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a GCG humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

14. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a GCG acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es formulada en combinación con un segundo agente terapéutico.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en insulina, biguanida (por ejemplo, metformina), una sulfonilurea (por ejemplo, gliburida, glipizida), una agonista de PPAR gamma (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona); un inhibidor de alfa glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), un agonista o análogo del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutide, lixisenatide), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (por ejemplo, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), inhibidor del co-transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, canagliflozina), dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina), pramlintida, un antagonista del receptor de glucagón, y un segundo antagonista de GCG.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA).

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A es una estatina seleccionada del grupo que consiste en atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a la proteína 3 de tipo angiopoyetina (ANGPTL3), proteína 4 de tipo angiopoyetina (ANGPTL4), proteína 5 de tipo angiopoyetina (ANGPTL5), proteína 6 de tipo angiopoyetina (ANGPTL6), proteína 8 de tipo angiopoyetina (ANGPTL8), y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (PCSK9).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

una compañía organizada y existente de acuerdo con las leyes del Estados de New York

a company existing under the laws of State of New York

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, New York 10591-6707, Estados Unidos de América**

and in present execution of its business activity, domiciled at **777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, New York 10591-6707, United States of America**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) represente ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos: **PCT/US2015/050281**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following: **PCT/US2015/050281**

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Granted and signed at Tarrytown, New York U.S.A.

on this 29 day of March of 2017



Firma / Signature
Frank R. Cottingham
Executive Director, Assistant General Counsel, Patents
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron Ref. No.: A0010CO01
BHFS Ref. No.: 017283.1091/A0010CO01
Agent Ref. No.: P-2017/13066