

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDL

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-012635- -00007-0000

Fecha: 2014-06-20 16:22:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

Bogotá D.C., 19 de junio de 2014

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. 11 – 012.635

TÍTULO: “ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR
DE LA VIA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)”

SOLICITANTE: BAYER HEALTHCARE LLC

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio
No. 1.433 del 11 de febrero de 2014.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la
sociedad **BAYER HEALTHCARE LLC** dentro del término legal, presento respuesta a
Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 1.433 del 11 de febrero de 2014 y del
cual se solicitó prorroga.

1. No es una invención (Art 15 D 486 literal (c))

El Examinador manifestó lo siguiente:

*“El objeto de las reivindicaciones 22-23, 32 no se considera una invención, de
acuerdo con el Art citado”.*

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

2. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD (ART. 20 D 486 LITERALES (a) – (d))

El Examinador manifestó lo siguiente:

“El objeto de las reivindicaciones 15-18, 20-21, 24-25, 34-35 no es patentable de acuerdo con el Art citado”.

3. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

Reivindicaciones

El Examinador Técnico de Patentes objeto el Capítulo Reivindicatorio porque:

“1- Las reivindicaciones 1-6, 9-11, 13, 22, 32 no son claras y dan lugar a múltiples posibilidades de anticuerpos que no tienen sustento. No se puede reclamar el anticuerpo por referencia exclusiva a una sola CDR como se presenta en la reivindicación 1. El anticuerpo debe ser definido a partir de su estructura completa, esto es, de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y cadena pesada o las secuencias de los 6 CDRs...”.

“2- La reivindicación 12 se refiere al resultado a alcanzar con el anticuerpo, que sería la disminución del tiempo de coagulación sanguínea en presencia del anticuerpo, medido mediante el tiempo de protrombina diluida, pero no define la(s) características técnicas relacionadas con dicho resultado a alcanzar. Se recomienda eliminar dicha reivindicación”.

“(...)”.

“7- La reivindicaciones 7, 8, 9 y 10 no son concisas, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de anticuerpos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados”.

“8- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger”.

“9- Los anticuerpos de las reivindicaciones 9-10 utilizan términos ambiguos como “que tiene al menos una identidad del %”, que no permiten definir el alcance de la invención. Estas expresiones además carecen de sustento en la descripción”.

“Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.”.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

El Examinador manifestó lo siguiente:

“La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 44, grupos inventivos”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que de acuerdo a las objeciones del Examinador Técnico de Patentes procedió a **modificar el capítulo reivindicatorio**, donde:

Las Reivindicaciones 1 a 35 analizadas por el Examinador han sido **sustituidas por las nuevas Reivindicaciones 1 a 26**, que definen una **composición que comprende un anticuerpo anti-inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI) de tipo IgG monoclonal humano aislado caracterizado por las secuencias de aminoácidos de sus cadenas pesada y ligera.**

En la **nueva Reivindicación 1 (independiente)**, la **secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo tiene al menos un 90% de homología con la secuencia SEQ ID NO 16** y la **secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo tiene al menos un 85% de homología con la secuencia SEQ ID NO 14**. Así, el anticuerpo queda definido por la secuencia de las cadenas pesada y ligera, las cuales comprenden los seis CDRs requeridos por el examinador para definir el anticuerpo de la invención. El anticuerpo que comprende las secuencias

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

SEQ ID NO 16 y 14 es el denominado TP-2A8 en la memoria originalmente presentada.

En la **Reivindicación 14 (independiente)**, la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo tiene al menos un 80% de homología con la secuencia SEQ ID NO 160 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo tiene al menos un 80% de homología con la secuencia SEQ ID NO 158. Así, **el anticuerpo queda definido por la secuencia de las cadenas pesada y ligera**, las cuales comprenden los seis CDRs requeridos por el examinador para definir el anticuerpo de la invención. El anticuerpo que comprende las secuencias SEQ ID NO 160 y 158 es el denominado TP-4B7 en la memoria originalmente presentada.

Si bien estos anticuerpos poseen secuencias de CDRs distintas, la solicitud originalmente presentada divulga que comparten ciertas propiedades/funciones. En este sentido, **los anticuerpos reivindicados son de origen humano, y reconocen a TFPI humano y de ratón**. Presentan una afinidad en el orden de, al menos, nM (ver tabla 3). Asimismo, tal y como se muestra en el ejemplo 7 los anticuerpos anti-TFPI acortan el tiempo de coagulación sanguínea en un ensayo ROTEM. Por otro lado, tal y como se muestra en el ejemplo 8, los anticuerpos anti-TFPI de la invención bloquean la actividad del TFPI (ver tabla 4). Así, en resumen, **las composiciones definidas en las Reivindicaciones 1 y 14 comparten como concepto común inventivo el comprender anticuerpos humanos que tienen una afinidad de unión a TFPI de humano y de ratón, inhiben la actividad del TFPI y acortan el tiempo de coagulación sanguínea**.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Las Reivindicaciones 2-13 y 15-26 son dependientes de las Reivindicaciones 1 y 14, respectivamente, por lo que también comparten el mismo concepto común inventivo.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, respetuosamente consideramos que el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio** cumple con el **requisito de unidad de invención**.

Las **nuevas Reivindicaciones** están basadas en el juego de reivindicaciones original, a **excepción de las nuevas Reivindicaciones 4, 12 y 17** que tienen base en la Tabla 3 de la solicitud y las **nuevas Reivindicaciones 13 y 18** que tienen base en la página 56, líneas 10-11. La base para el porcentaje de homología se puede encontrar en la página 14, líneas 7-21. Consideramos que dichos porcentajes de homología sí debería ser aceptados por el Examinador pues cada porcentaje de homología se refiere únicamente a una secuencia de aminoácidos, no a 43 secuencias de aminoácidos distintas, como se definía en las Reivindicaciones 9 y 10.

Si incluyendo las características técnicas definidas en la reivindicación 2 en la reivindicación 1, el Examinador estuviese dispuesto a aceptar dicha reivindicación modificada, el solicitante estaría dispuesto a hacer dicha modificación.

En cualquier caso, aportamos **junto a esta contestación evidencias experimentales de anticuerpos que tienen un porcentaje de homología**

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

según se define en la **Reivindicación 1** (anticuerpos que tienen al menos un 90% de homología con la secuencia SEQ ID NO. 16 y al menos un 85% de homología con la secuencia SEQ ID NO. 14), que muestran que los anticuerpos con dicho porcentaje de homología son capaces de unirse al TFPI humano y de ratón (**VER ANEXO 1**), aumentan la tasa de supervivencia de un modelo de ratón con hemofilia A (**ANEXO 2**) y potencian la coagulación en plasma humano de hemofilia C de una manera comparable al Factor VIIa recombinante (**ANEXO 3**). Lo mismo ocurre con los anticuerpos que tienen los porcentajes de homología definidos en la **Reivindicación 14** (datos no mostrados). Por ello, respetuosamente consideramos que los porcentajes de homología definidos en las **Reivindicaciones 1 y 14** deberían ser permitidos y rogamos al Examinador que reconsidere su opinión.

Por lo tanto, el solicitante pone a consideración del Despacho un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO** el cual incluye **veintiséis (26) Nuevas Reivindicaciones** en cinco (5) folios, que cumplen con los requisitos de claridad y unidad de invención exigidos por el art. 25 y 30 de la Decisión 486.

4.

D

EL ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

El Examinador objeta el nivel inventivo para las reivindicaciones 1 a 6 con los documentos D1 (WO9709063), D2 (Welsch, et al., 1991. Thrombosis Research. Vol. 6: 2. Págs. 213–222), D3 (US 7,015,194) porque:

“(…)”

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en que el anticuerpo monoclonal tiene la secuencia CDR3 humana”.

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo D2 consiste en que el anticuerpo monoclonal tiene la secuencia CDR3 humana”.

“El efecto que logra el incluir la CDR3 humana es que el anticuerpo es menos inmunogénico para su uso en humanos”.

“Sin embargo, el uso en humanos de anticuerpos monoclonales obtenidos de bibliotecas humanas anti-TFPI para disminuir la inmunogenicidad, ya está divulgada en documento D1 que sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág.9)”.

“De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación”.

“Por lo cual no se considera obvia”.

“(…)”.

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en las secuencias de los CDRs con región variable ligera (SEQ ID NO: 173, 216, 259), y región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 302, 345, 388)”.

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y el anticuerpo D2 consiste en que las secuencias de los CDRs con región variable ligera (SEQ ID NO: 173, 216, 259), y región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 302, 345, 388)”.

“El efecto que logra el incluir las CDRs humanas es que el anticuerpo es menos inmunogénico para su uso en humanos”.

“Sin embargo, el uso en humanos de anticuerpos monoclonales humanos anti-TFPI para disminuir la inmunogenicidad, ya está divulgada en documento D1 que sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág. 9)”.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

“De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación.”.

Por lo cual no se considera obvia. Lo mismo aplica para la reivindicación 8.

“(…)”.

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19 y el anticuerpo divulgado en D3 consiste en las secuencias de los CDRs con región variable ligera (SEQ ID NO: 173, 216, 259), y región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 302, 345, 388) y la exclusión del factor VII”.

“El efecto que logra el incluir las CDRs humanas es que el anticuerpo es menos inmunogénico para su uso en humanos. No es claro el efecto técnico de la exclusión del factor VII en la composición”.

“Sin embargo, el uso en humanos de anticuerpos monoclonales obtenidos de bibliotecas humanas anti-TFPI para disminuir la inmunogenicidad, ya está divulgada en documento D1 que sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág.9)”.

“De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia”.

R/: Con relación a las objeciones del Examinador de Patentes con respecto a la falta de **nivel inventivo** de la presente invención, el solicitante desea resaltar lo siguiente:

La secuencia de los anticuerpos de las **Reivindicaciones 1 y 14 independientes** no ha sido descrita en ninguno de los documentos citados por el Examinador. Así, dichas **reivindicaciones independientes son NUEVAS**. En virtud de su dependencia también son **nuevas las Reivindicaciones dependientes 2-13 y 15-26**.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Los anticuerpos humanos definidos en el **NUEVO JUEGO DE REIVINDICACIONES** además de ser menos inmunogénicos que los anticuerpos murinos, reconocen a TFPI de humano y ratón, lo que supone una importante ventaja para el desarrollo clínico. Los documentos del estado de la técnica **no divulgan la secuencia de aminoácidos de los anticuerpos definidos en las nuevas reivindicaciones y no describen que los anticuerpos en ellos divulgados sean capaces de reconocer tanto a TFPI humano como de ratón.** Además, los anticuerpos de la presente invención son capaces de neutralizar la actividad biológica del TFPI. Destacar en este sentido que el **ámbito de protección del nuevo juego de reivindicaciones se ha limitado a los anticuerpos anti-TFPI 2A8 y 4B7 y anticuerpos altamente homólogos a los mismos.**

Tal y como se muestra en la Tabla 4 de la memoria originalmente presentada los anticuerpos anti-TFPI 2A8 y 4B7 tienen un porcentaje de inhibición de la actividad de TFPI humano del 100%. Además, en las evidencias experimentales aportadas junto a esta contestación y comentadas en el apartado anterior, se muestra que los **anticuerpos que tienen un porcentaje de homología según se define en la Reivindicación 1 (anticuerpos que tienen al menos un 90% de homología con la secuencia SEQ ID NO. 16 y al menos un 85% de homología con la secuencia SEQ ID NO. 14), son capaces de unirse al TFPI humano y de ratón (ANEXO 1), aumentan la tasa de supervivencia de un modelo de ratón con hemofilia A (Anexo 2) y potencian la coagulación en plasma humano de hemofilia C de una manera comparable al Factor VIIa recombinante (ANEXO 3).** Lo

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co

Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

mismo ocurre con los anticuerpos que tienen los porcentajes de homología definidos en la **Reivindicación 14** (datos no mostrados).

Todas estas características de la composición que comprende el anticuerpo anti-inhibidor de la presente invención no han sido mostradas ni sugeridas en los documentos D1, D2 y D3 del estado de la técnica, mencionado por el Examinador Técnico en su concepto, por lo cual las NUEVAS REIVINDICACIONES 1 a 26 cumplen con el requisito de NIVEL INVENTIVO.

Si pese a lo expuesto anteriormente y en el supuesto negado que el **nuevo juego de reivindicaciones no cumpla con el requisito de claridad y, por ende, no resulte patentable** a la autoridad, respetuosamente solicitamos se sirva no emitir aún resolución que ponga fin a la instancia y nos **notifique el próximo Informe Técnico** para su debida absolución (y, de ser el caso, **modificar las reivindicaciones o presentar datos experimentales adicionales**), ello de conformidad con la facultad prevista en el **segundo párrafo del artículo 45° de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.**

Finalmente, el solicitante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes Un **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO** el cual incluye **veintiséis (26) Nuevas Reivindicaciones** en cinco (5) folios, el cual cumple con los requisitos de **NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL** exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 1.433 del 11 de febrero de 2014.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co

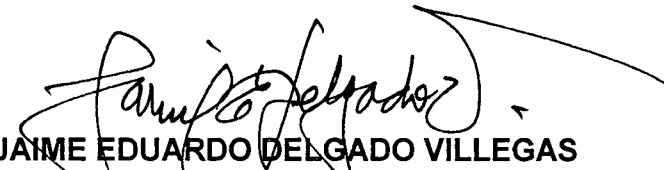
Mario Delgado Echeverry e Hijos SAS

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Por lo anteriormente mencionado, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VIA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)”** a nombre de la sociedad **BAYER HEALTHCARE LLC**, para las nuevas Reivindicaciones 1 a 26 inclusive.

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexos:
Nuevas Reivindicaciones (26) en 5 folios.
ANEXO 1 en un folio.
ANEXO 2 en un folio.
ANEXO 3 en un folio.

NUEVA REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un anticuerpo anti-inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI) de tipo IgG monoclonal humano aislado **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de homología con la SEQ ID N° 16 y en el que la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 85 % de homología con la SEQ ID N° 14.
2. La composición de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 80 % con la SEC ID N° 305, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 80 % con la SEC ID N° 348, y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 80 % con la SEC ID N° 391.
3. La composición de la Reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende además Factor VIII o Factor IX, en ausencia del Factor VII.
4. La composición de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** el anticuerpo tiene una afinidad de unión al TFPI humano mediante el ensayo Biacore de 1,25 a 1140 nM.
5. La composición de la Reivindicación 2, **CARACTERIZADA PORQUE** la región CDR-2 tiene una homología de al menos un 85 % con la SEC ID N° 348.

6. La composición de la Reivindicación 2, **CARACTERIZADA PORQUE** la región CDR-3 tiene una homología de al menos un 85 % con la SEC ID N° 391.
7. La composición de la Reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADA PORQUE** el anticuerpo es un fragmento de una sola cadena.
8. La composición de la Reivindicación 1 **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 305, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 348 y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 391.
9. La composición de la Reivindicación 8, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena ligera del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 176, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 219 y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 262.
10. La composición de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 16.
11. La composición de la Reivindicación 10, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 14.

12. La composición de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** el anticuerpo tiene una afinidad de unión al TFPI humano mediante ensayo Biacore de aproximadamente 1,25 nM.
13. La composición de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** el anticuerpo está formulado en una dosis de 10 a 100 mg en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección.
14. Una composición que comprende un anticuerpo anti-inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI) de tipo IgG monoclonal humano aislado **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de homología con la SEQ ID N° 160 y en el que la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de homología con la SEQ ID N° 158,
15. La composición de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 80 % con la SEC ID N° 341, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 80 % con la SEC ID N° 384 y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 80 % con la SEC ID N° 427.
16. La composición de la Reivindicación 14 ó 15, **CARACTERIZADA PORQUE** además comprende Factor VII o Factor IX, en ausencia del factor VII.
17. La composición de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** el anticuerpo tiene una afinidad de unión al TFPI humano

mediante ensayo Biacore de 15,8 nM.

18. La composición de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** el anticuerpo está formulado en una dosis de 10 a 100 mg en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección.
19. La composición de la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA PORQUE** la región CDR-1 tiene una homología de al menos un 85 % con la SEC ID N° 341.
20. La composición de la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA PORQUE** la región CDR-2 tiene una homología de al menos un 85 % con la SEC ID N° 384.
21. La composición de la Reivindicación 15, **CARACTERIZADA PORQUE** la región CDR-3 tiene una homología de al menos un 85 % con la SEC ID N° 427.
22. La composición de la Reivindicación 14 ó 15, **CARACTERIZADA PORQUE** el anticuerpo es un fragmento de una cadena sencilla.
23. La composición de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 341, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 384 y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 427.
24. La composición de la reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo comprende una

secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 160.

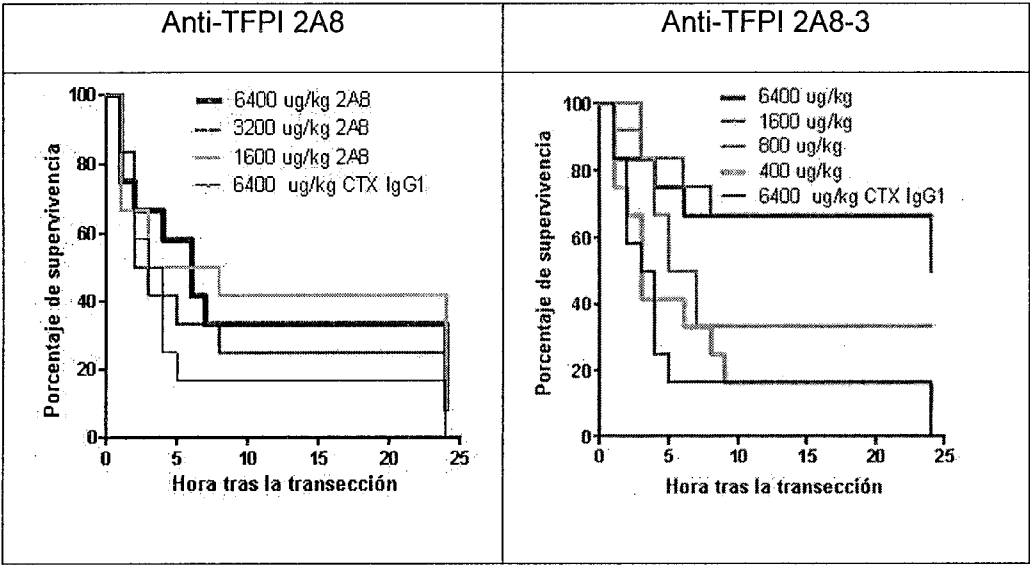
25. La composición de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 341, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 384 y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 427, y en la que la cadena ligera del anticuerpo tiene una región CDR-1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 212, una región CDR-2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 255 y una región CDR-3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 298.
26. La composición de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** la cadena pesada del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N° 160 y la cadena ligera del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N°158.

ANEXO 2

Efecto sobre la tasa de supervivencia en el modelo de transección de la vena de la cola en ratones con hemofilia A (HemA)

Para determinar si los anticuerpos anti-TFPI tienen un efecto protector sobre ratones con hemorragia se usó un modelo de transección en la vena de la cola de ratones con hemofilia A. A través de la vena de la cola se administró a los ratones varias cantidades indicadas de los anticuerpos anti-TFPI 2A8 y 2A8-3 (mostrado en el Anexo 1), 24 horas antes de la lesión. A las 24 horas de la dosis se transeccionó la vena izquierda de la cola a 2,7 mm de la punta (en diámetro). La supervivencia se observó en las 24 horas posteriores a la transección. Se demostró que la tasa de supervivencia era dependiente de la dosis cuando se administraba con el FVIII recombinante (10 UI/kg a 30 UI/kg).

Como se muestra en la siguiente Figura, los anticuerpos anti-TFPI 2A8 (panel de la izquierda) y 2A8-3 (panel de la derecha) prolongan significativamente la tasa de supervivencia de los ratones con hemofilia A de un modo dependiente de la dosis en comparación con la IgG1 control de ratón (CTX IgG1).



ANEXO 3

Efecto de los anticuerpos anti-TFPI en la coagulación

Se utilizó un ensayo ROTEM para analizar el efecto de los anticuerpos anti-TFPI sobre el tiempo de coagulación en plasma humano deficiente en Factor XI, que simula los pacientes de hemofilia C. El resultado de este ensayo ROTEM en la detección del efecto de los anticuerpos anti-TFPI en el acortamiento del tiempo de coagulación en plasma se muestra en la siguiente Figura, que muestra que el anticuerpo anti-TFPI 2A8-3, potencia la coagulación en plasma humano de hemofilia C de un modo dependiente de la dosis y sus efectos son comparables con los del FVIIa recombinante.

