

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-116665-00009-0000

Fecha: 2013-09-05 16:34:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 12-116.665

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTAGONISTAS DE PCSK9"

Solicitante: IRM LLC y NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2012/000076

Medellín  
María Clara Múncra  
Eddie Manotas

**RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 04721,**  
**POR FIJACIÓN EN LISTA No. 011 DE FECHA 12 DE MARZO DE 2013**

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 solicitante, me permito manifestar lo siguiente, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A.S.

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 28 de diciembre de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1-4, 6-12, 15-28, 31-33;
- se reenumeran las antiguas Reivindicaciones 5, 13, 14, 29 y 30, como nuevas Reivindicaciones 1, 4, 5, 9 y 10, respectivamente;
- se introduce la nueva Reivindicación 2, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 6-8;
- se introduce la nueva Reivindicación 3, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 9-12;

- se introduce la nueva Reivindicación 6, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 15-20;
- se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 21-26;
- se introduce la nueva Reivindicación 8, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 27-28.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- i) El Opositor argumenta que la presente invención carece de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, puesto que las composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis e hipercolesterolemia, que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica.

Adicionalmente, el Opositor argumenta que la atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, cerivastatina y mevastatina son moléculas conocidas y reveladas por ejemplo en el Merck Index y en diferentes patentes (EP409281 y US5273995 para atorvastatina; EP521471 y US5260440 para rosuvastatina; EP33538 y US4444784 para simvastatina; EP325130, US5006530 y US5177080 para cerivastatina, y DE2524355 y US3983140 para mevastatina).

El Opositor concluye que no es posible conceder el beneficio de patente a composiciones que contienen moléculas conocidas en el arte previo.

ii) Adicionalmente, el Opositor señala que las patentes WO2008/057459 (D1), WO2009/026558 (D2), WO2009/100297 (D3), WO2010/068526 (D4) y los artículos “A PCSK9 C-terminal domain binding Fab inhibits PCSK9 internalization and restores LDL-uptake”<sup>1</sup> (D5), “Recent patents on PCSK9: a new target for treating hypercholesterolemia”<sup>2</sup> (D6), “A proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) C-terminal domain antibody antigen-binding

---

<sup>1</sup> Ni Yan G. Et al. “A PCSK9 C-terminal domain binding Fab inhibits PCSK9 internalization and restores LDL-uptake”, Lippincott Williams & Wilkins. Vol. 120 No. 18, Suppl. 2. 2009.

<sup>2</sup> Li Hai, et al. “Recent patents on PCSK9: a new target for treating hypercholesterolemia.” Recent Patents on DNA & gene sequences. No. 2009.

fragment inhibits PCSK9 internalization and restores low density lipoprotein uptake”<sup>3</sup> (D7) y “Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor”<sup>4</sup> (D8), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 5), la cual reclama específicamente un anticuerpo que se enlaza a la pro-proteína convertasa-subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), en donde dicho anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende un segmento-V de cadena pesada humano, una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la cadena pesada, y una región de estructura 4 (FR4) de la cadena pesada, y

(b) una región variable de cadena ligera que comprende un segmento-V de cadena ligera humano, una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la cadena ligera, y una región de estructura 4 (FR4) de la cadena ligera, en donde:

i) la CDR3 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SYYY(A/N)MD(A/F/S/V/Y) (SEQ ID NO: 14); y

ii) la región variable de la CDR3 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos LQWSSDPPT (SEQ ID NO: 26).

Ahora bien, cualquier persona medianamente versada en la materia concluiría fácilmente que los documentos del estado de la técnica citados por el Opositor (por ejemplo: Merck Index y patentes divulgando principios activos) **no** son relevantes para la evaluación de la patentabilidad de la presente invención, puesto que dichos documentos sólo se refieren a ingredientes activos, como el caso de atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, cerivastatina y mevastatina, los cuales no son el objeto de la presente invención, tal y como se indicó anteriormente. De hecho, estos documentos no divulgan ni mucho menos sugieren los anticuerpos reclamados en la presente solicitud.

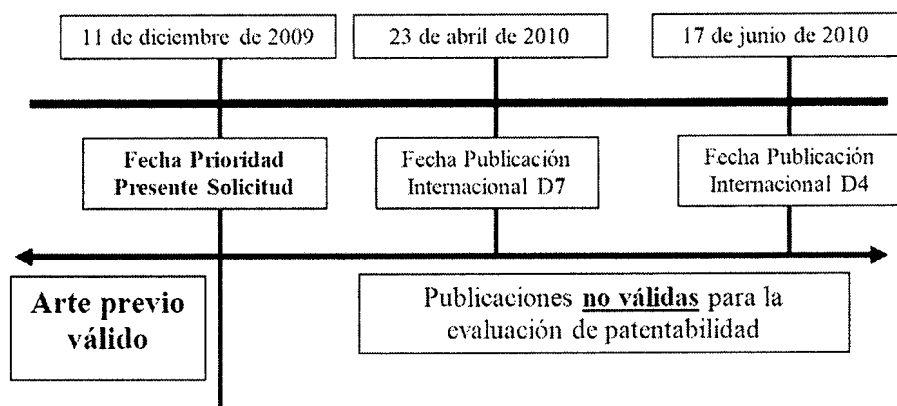
Es decir, tales documentos no pueden afectar ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención, pues no solo no se refieren a los anticuerpos aquí reclamados, sino que la presente invención no pretende la protección de dichos principios activos.

<sup>3</sup> Ni Yan, G. et al. “A proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) C-terminal domain antibody antigen-binding fragment inhibits PCSK9 internalization and restores low density lipoprotein uptake” The Journal of Biological Chemistry. 23 April 2010.

<sup>4</sup> Duff, Christopher J., et al. “Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor.” The Biochemical Journal. 1 May 2009.

ii) Ahora bien, en cuanto a los documentos D1-D8, me permito aclarar que el Opositor simplemente menciona los documentos que fueron citados en el Informe de Búsqueda Internacional. Sin embargo, el Opositor en ningún momento sustenta o si quiera explica los fundamentos técnicos de cómo cada uno de los documentos mencionados (D1-D8) afectarían la novedad y el nivel inventivo de cada una de las reivindicaciones de la presente solicitud. Sin embargo, me permito llamar respetuosamente la atención sobre los siguientes argumentos que evidencian que la invención aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado por el Opositor.

En primer lugar, es importante resaltar que D4 y D7 no pueden ser considerados como arte previo válido para la evaluación de patentabilidad de la materia reclamada, en tanto que la publicación de D4 ocurrió el **17 de junio de 2010**, y la publicación de D7 ocurrió el **23 de abril de 2010**, publicaciones que corresponden a **fechas posteriores** a la fecha de prioridad de la presente solicitud (**11 de diciembre de 2009**), como se ilustra a continuación:



Así las cosas, los únicos documentos citados por el Opositor que pueden ser tenidos en cuenta para evaluar la patentabilidad de la presente invención son aquellos que presentan fecha de publicación anterior a la fecha de prioridad aquí reclamada, requisito que no cumple D4 ni D7, por lo que no pueden afectar la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención.

Ahora bien, en cuanto a los documentos restantes citados por el Opositor, me permito señalar lo siguiente:

- D1 divulga simplemente, y de manera general, antagonistas PCSK9 que inhiben los efectos de PCSK9 en la recaptación de LDL dependiente de la dosis;
- D2 divulga proteínas aisladas de unión a antígeno que se unen a PCSK9, las cuales incrementan los niveles de LDLR y bloquean y reducen la habilidad de PCSK9 para interactuar con otras sustancias;
- D3 divulga antagonistas PCSK9 específicos que contrarrestan la inhibición PCSK9-dependiente de la captación celular de LDL, los cuales

- proporcionan inhibición dosis-dependiente de los efectos de PCSK9 en la captación de LDL;
- D5 divulga anticuerpos 1G08 Fab anti-PCSK9, los cuales inhiben parcialmente los efectos de PCSK9 en la captación de LDL dependiente de la dosis. Adicionalmente, la unión de 1G08 a PCSK9 no afecta la interacción de PCSK9-LDLR, pero si inhibe la internalización de PCSK9;
  - D6 divulga de manera general que la PCSK9 es un posible blanco terapéutico para el tratamiento de la hipercolesterolemia, además se refiere al uso de anticuerpos neutralizantes anti-PCSK9 y divulga un resumen con las recientes publicaciones en materia de patentes relacionadas con la PCSK9;
  - D8 enseña que la interacción entre PCSK9 y el LDLR puede ser interrumpida mediante el uso de anticuerpos anti-PCSK9, lo cual evidentemente representa el estado general del arte.

Claramente, el arte previo citado no divulga anticuerpos que contengan **particularmente** las características estructurales reclamadas en la nueva Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Es decir, el arte previo citado por el Opositor no divulga específica e inequívocamente un anticuerpo que comprenda las secuencias aquí reclamadas. Además, D1-D3, D5, D6 y D8 no divulgan la habilidad de algún antagonista PCSK9 para inhibir la degradación de LDLR mediada por PCSK9, y mucho menos el mecanismo o la ruta para desencadenar tal efecto.

Así, y teniendo en cuenta las diferencias estructurales entre la materia divulgada en el arte previo citado por el Opositor y la presente invención, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.<sup>5</sup> Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.<sup>6</sup> En el presente caso, el arte previo citado por el Opositor no divulga, enseña o describe explícitamente y sin ambigüedades las características estructurales esenciales de los anticuerpos aquí reclamados, por

<sup>5</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

<sup>6</sup> Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

lo tanto, la materia reclamada en la presente solicitud es novedosa frente al arte previo citado por el Opositor.

iii) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito resaltar que los anticuerpos de la presente invención tienen la inesperada propiedad de antagonizar la degradación del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL-R) mediada por la PCSK9 sin interferir con el enlace de PCSK9 al LDL-R. Es decir, debido a que los anticuerpos de la presente invención se unen a PCSK9 y a su vez este se enlaza sobre una célula en lugar de hacerlo solamente a la PCSK9 circulante, tienen una vida media *in vivo* comparativamente más larga que los anticuerpos que antagonizan la PCSK9 mediante la simple unión con LDLR. Adicionalmente, los anticuerpos aquí reclamados facilitan la captación de LDL.

D1 únicamente enseña anticuerpos que inhiben los efectos de PCSK9 en la captación de LDL dependiente de la dosis. D1 no enseña ni sugiere anticuerpos que incrementen el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL-R) de la superficie celular, ni mucho menos que un anticuerpo anti-PCSK9 pudiera afectar la captación LDL mediante la inhibición de la degradación de LDLR.

Además, las enseñanzas de D2 y D3 sólo proporcionan enseñanzas relacionadas con antagonistas que bloquean la unión de PCSK9 a LDLR, lo cual no representa una mejora en el tiempo de vida media puesto que solo se unen a PCSK9 circulante, en contraste con los anticuerpos aquí reclamados. En conclusión, nada en D2 o D3 habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a usar un anticuerpo que permita la unión de PCSK9 a LDLR y además antagonizar la degradación de LDLR mediada por PCSK9.

En adición a lo anterior, y en relación con D5, vale la pena resaltar que no hay enseñanza o sugerencia alguna en dicho documento que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a usar un anticuerpo que permita que PCSK9 se una a LDLR como un antagonista que inhibe la degradación de dicho LDLR mediada por PCSK9. Es decir, dado que la actividad sugerida en D5 es completamente diferente a la actividad específica evidenciada por los anticuerpos de la presente invención, es factible afirmar que no existe motivación alguna para utilizar o seguir las enseñanzas de D5 para desarrollar y producir particularmente los anticuerpos de la presente invención. De la misma forma, D6 y D8 enseñan materia que se encuentra totalmente alejada de los anticuerpos reclamados en la presente invención, ya que ninguno de dichos documentos enseñan ni sugieren específicamente las características estructurales de los anticuerpos de la Reivindicación 1.

Así las cosas, el arte previo válido citado por el Opositor (D1-D3, D5, D6 y D8) no proporciona enseñanza o sugerencia alguna que guíe directamente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar y producir los anticuerpos de la presente invención con las características estructurales particulares aquí reclamadas y mucho menos que dichos anticuerpos sean antagonistas de PCSK9 que previenen, reducen y/o inhiben la degradación de PCSK9 mediada de LDLR a fin de aumentar el nivel de LDLR superficie celular y facilitar el aumento de la captación de LDL. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo citado por el Opositor habría estado motivada a producir anticuerpos estructuralmente diferentes a los de la presente invención y necesariamente con una actividad biológica complemente diferente a la aquí reclamada, tal como se explicó anteriormente.

iv) En conclusión, nada en el arte previo citado por el Opositor proporciona motivación alguna para sintetizar los anticuerpos aquí reivindicados, tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos esperar que dichos anticuerpos presentaran los efectos y propiedades logrados con las características estructurales aquí reclamadas. El arte previo citado por el Opositor no proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia la materia reclamada en la presente invención, sin tener que recurrir a un esfuerzo intelectual significativo.

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Modificaciones Voluntarias)**

1. Un anticuerpo que se enlaza a la pro-proteína convertasa-subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), en donde dicho anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende un segmento-V de cadena pesada humano, una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la cadena pesada, y una región de estructura 4 (FR4) de la cadena pesada, y

(b) una región variable de cadena ligera que comprende un segmento-V de cadena ligera humano, una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la cadena ligera, y una región de estructura 4 (FR4) de la cadena ligera, en donde

i) la CDR3 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SYYYY(A/N)MD(A/F/S/V/Y) (SEQ ID NO: 14); y

ii) la región variable de la CDR3 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos LQWSSDPPT (SEQ ID NO: 26).

2. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el segmento-V de la cadena pesada tiene cuando menos el 85% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 28, y en donde el segmento-V de la cadena ligera tiene cuando menos el 85% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 31, o en donde el segmento-V de la cadena pesada tiene cuando menos el 85% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 27, y en donde el segmento-V de la cadena ligera tiene cuando menos el 85% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30, o en donde:

i) la CDR3 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13; y

ii) la CDR3 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26.

3. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la FR4 de la cadena pesada es una FR4 de la línea germinal humana, preferiblemente en donde la FR4 de la cadena pesada es la SEQ ID NO: 35, o en donde la FR4 de la cadena ligera es una FR4 de la línea germinal humana, preferiblemente en donde la FR4 de la cadena ligera es la SEQ ID NO: 39.

4. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el segmento-V de la cadena pesada y el segmento-V de la cadena ligera, cada una comprenden una región

9

determinante de complementariedad 1 (CDR1), y una región determinante de complementariedad 2 (CDR2); en donde:

- i) la CDR1 del segmento-V de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;
- ii) la CDR2 del segmento-V de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11;
- iii) la CDR1 del segmento-V de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22; y
- iv) la CDR2 del segmento-V de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25.

5. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde:

- i) la CDR1 del segmento-V de la cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 7;
  - ii) la CDR2 del segmento-V de la cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 10;
  - iii) la CDR3 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13;
  - iv) la CDR1 del segmento-V de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 21;
  - v) la CDR2 del segmento-V de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 24;
- y
- vi) la CDR3 de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 26.

6. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada tiene cuando menos el 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable de la SEQ ID NO: 40, y la región variable de cadena ligera tiene cuando menos el 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable de la SEQ ID NO: 41, o en donde la región variable de cadena pesada tiene cuando menos el 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable de la SEQ ID NO: 40, y la región variable de cadena ligera tiene cuando menos el 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable de la SEQ ID NO: 41, o en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 40, y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 41, o en donde la región variable de cadena pesada tiene cuando menos el 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4, y la región variable de cadena ligera tiene cuando menos el 90 por ciento de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 18, o en donde la región variable de cadena pesada tiene cuando menos el 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4, y la región

10

variable de cadena ligera tiene cuando menos el 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con la región variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 18 o en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 18.

7. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, en donde el anticuerpo es un fragmento Fab', o en donde el anticuerpo es una IgG, o en donde el anticuerpo es un anticuerpo de una sola cadena (scFv), o en donde el anticuerpo comprende regiones constantes humanas, o en donde el anticuerpo se enlaza a una proteína portadora, o en donde el anticuerpo está PEGilado.

8. Un anticuerpo que se enlaza específicamente a la PCSK9, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, cada una comprenden las siguientes tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs): CDR1, CDR2 y CDR3; en donde:

i) la CDR1 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

ii) la CDR2 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11;

iii) la CDR3 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14;

iv) la CDR1 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22;

v) la CDR2 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25;

vi) la CDR3 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26; preferiblemente en donde:

i) la CDR1 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7;

ii) la CDR2 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10;

17

iii) la CDR3 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13;

iv) la CDR1 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 20 y SEQ ID NO: 21;

v) la CDR2 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24;

vi) la CDR3 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26.

9. Una composición que comprende un anticuerpo de la Reivindicación **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, y un excipiente fisiológicamente compatible.

10. La composición de la Reivindicación 9, en donde la composición comprende además un segundo agente que reduce los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) en un individuo.

\*\*\*\*\*

12

## ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminaron las Reivindicaciones 1-4, 6-12, 15-28, 31-50;
- se reenumeran las antiguas Reivindicaciones 5, 13, 14, 29 y 30 como nuevas Reivindicaciones 1, 4, 5, 9 y 10, respectivamente;
- se introduce la nueva Reivindicación 2, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 6-8;
- se introduce la nueva Reivindicación 3, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 9-12;
- se introduce la nueva Reivindicación 6, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 15-20;
- se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 21-26;
- se introduce la nueva Reivindicación 8, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 27-28.

(B)

|                                                                                                                                      |                       |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0086554</b>                   |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Agosto 29 de 2013 - 12:45:47 |

|                                        |                 |           |           |            |                |
|----------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS |                 |           |           |            | NI 830.122.870 |
| *** Soporte del Pago ***               |                 |           |           |            |                |
| TIPO PAGO                              | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO       |
| CONSIGNACION                           | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 493215984 | 29/08/2013 | 23.536.000.00  |

|                           |                                                  |                                                              |                |              |
|---------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                                                  |                                                              |                |              |
| CANT.                     | RENTISTICO                                       | CONCEPTO                                                     | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
| 1                         | 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES | DE LA SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION | 125.000.00     | 125.000.00   |
|                           |                                                  |                                                              |                | \$125.000.00 |
|                           |                                                  |                                                              | =====          |              |

SON: \*\*CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-116665- -00009-0000

Fecha: 2013-09-05 16:34:51 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Act. 449 RESPUESTA POSICION Folios: 13

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 29 de 2013 - 12:45:54