

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054164- -00024-0000

Fecha: 2014-07-14 16:32:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 523

Re: PI.-AC IMMUNE S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "ANTICUERPO MONOCLONAL ESPECÍFICO BETA 1-42 CON
PROPIEDADES TERAPÉUTICAS".-Clase A61K 39/395.-Expediente
número 08-054.164-.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 4 de Marzo de 2014 y a mi memorial de plazo del 26 de Mayo de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2511**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que este define de forma clara y concisa los anticuerpos que son objeto de la presente invención, los cuales están plenamente soportados en la descripción, tales modificaciones se exponen a continuación:

- **Nuevas Reivindicaciones 1 a 31.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones **1 a 31** actualmente presentadas, sin embargo se ha eliminado la referencia a:
 - "humanizado", en las reivindicaciones 1 y 5;
 - "reconoce", en las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 19, 20, 21, 23 y 24;
 - "un epítope", en las reivindicaciones 3, 10, 11, 14, 20, 21 y 24;
 - "regiones determinantes de complementariedad", y se ha cambiado por la abreviatura "CDRs", en las reivindicaciones 6, 10, 20 y 24; y
 - "reconoce y se une a un epítope de β -amiloide (A β)", en las reivindicaciones 8, 18 y 29;

Y además se ha adicionado la referencia a:

 - "regiones determinantes de complementariedad (CDRs)", en la reivindicación 2;
 - "dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende CDRs de la región variable de cadena ligera y de la región variable de cadena pesada", en las reivindicaciones 4, 12 y 22; y
 - "dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende", en las reivindicaciones 15 y 25;
- **Nueva Reivindicación 32.** Encuentra pleno sustento en la pág. 78, párrafos 4 y 5 y pág. 79, párrafo 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 33 a 38.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones **32, 36, 37, 38, 39 y 41** actualmente presentadas, sin embargo se ha eliminado la referencia a: "farmacéutica", en la nueva reivindicación 36.
- **Nueva Reivindicación 39.** Corresponde a la reivindicación **42** actualmente presentada, la cual se ha modificado con el fin de especificar los componentes del kit reclamado, dicha modificación encuentra pleno sustento en la pág. 105, párrafos 3 y 4 y pág. 106, párrafo 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 40 a 55.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones **43 a 58** actualmente presentadas, sin embargo se ha eliminado la referencia a:
 - "que codifica un anticuerpo o fragmento activo del mismo", en las nuevas reivindicaciones 47 a 50;

Y además se ha adicionado la referencia a:

"para producir el anticuerpo o fragmento activo del mismo", en las nuevas reivindicaciones 41, 54 y 55.

- **Nueva Reivindicación 56.** Encuentra pleno sustento en la págs. 13 y 14, pág. 50, párrafos 2 y 3, pág. 78, párrafos 3 y 5, pág. 79, párrafo 1 y pág. 81, párrafo 1.

Las reivindicaciones 33 a 35 y 40 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **56 reivindicaciones** que se refieren de manera específica, clara y concisa a las características técnicas esenciales de los anticuerpos que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- "Las reivindicaciones 8, 18 y 29 utilizan las expresiones "(...) donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo reconoce y enlaza a un epítope de betaamiloide (Abeta)", "inhibe la agregación de los monómeros Abeta a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular", "es capaz de desagregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados", que son resultados a alcanzar y no definen a la proteína de unión, puesto que la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se requiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, como la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera, la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o la secuencia de aminoácidos de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs), en su conjunto"

Frente a esta objeción es de importancia resaltar que las reivindicaciones 8, 18 y 29 son dependientes de reivindicaciones que especifican claramente las características estructurales de los anticuerpos que se reclaman, en ese orden de ideas, las reivindicaciones 8, 18 y 29 en efecto se refieren a las características esenciales o estructurales que contribuyen a obtener el efecto de los anticuerpos.

Adicionalmente, me permito manifestar que dichas reivindicaciones 8, 18 y 29 no se limitan a recitar resultados a alcanzar. Por el contrario hacen referencia a características funcionales de los anticuerpos reivindicados.

En este sentido, y como se discute en detalle más adelante, los anticuerpos reclamados presentan las **características funcionales** definidas en las reivindicaciones 8, 18 y 29, esto es características de inhibición de la agregación de los monómeros A β a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular, la desagregación de las fibrillas o filamentos poliméricos preformados, formados por la agregación de péptidos A β monoméricos 1-42, y la inducción de una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42.

Por lo tanto, es evidente que las reivindicaciones 8, 18 y 29 no pretenden caracterizar los anticuerpos reivindicados por medio de resultados a alcanzar, sino especificar las características funcionales de los anticuerpos reclamados. Por lo tanto, solicito amablemente a ese Despacho sea retirada la anterior objeción sobre el capítulo reivindicatorio.

- "Las reivindicaciones 19 – 37 hacen referencia a una composición farmacéutica y a una mezcla. Se recuerda al solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma. Igualmente utilizan las expresiones "un vehículo aceptable para uso farmacéutico", "otra sustancia biológicamente activa", "donde la otra sustancia biológicamente activa es un compuesto usado en la medicación de enfermedades y trastornos causados por o asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloide que incluyen la amiloidosis, un grupo de enfermedades y trastornos asociados con proteínas amiloides o de tipo amiloide tales como la proteína(...)", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Por demás se recuerda al solicitante que esta manera de reclamar no es apropiada, porque el segundo componente se está definiendo por su función o uso, lo cual no define inequívocamente un ingrediente activo como tal. Además en la descripción si bien se nombran, no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Por lo tanto se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones 32 – 37 del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción"

Frente a esta objeción es de importancia resaltar que tal y como se detalla en el numeral 3.1, las reivindicaciones 33 a 35 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, con relación a las composiciones de las reivindicaciones 19 a 31, y a las mezclas de las reivindicaciones 32, 36 y 37 (Nuevas reivindicaciones 33, 34 y 35), me permito manifestar que en efecto éstas encuentran soporte dentro del texto de la descripción y además claramente se encuentran caracterizadas por sus componentes.

En particular, las composiciones de manera explícita hacen referencia a los anticuerpos o fragmentos activos de los mismos, incluyendo sus características estructurales y funcionales, así como a un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Así mismo, cabe destacar que la reivindicación 31 recita explícitamente que el anticuerpo o fragmento activo del mismo se encuentra en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Frente a lo anterior, vale la pena tomar en consideración que respecto a las composiciones farmacéuticas, el *"Instructivo Examen De Solicitudes De Patentes de Invención y Modelo de Utilidad"*¹, bajo su numeral 2.7.3. menciona que: **"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales"**.

En consecuencia, es claro que no es necesario especificar las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 19 a 31 mediante todos los ingredientes que contiene y sus proporciones, ya que claramente la solución aportada por la invención o el objeto de la invención lo constituyen los anticuerpos que se reclaman, los cuales como se demostrará más adelante son nuevos e inventivos. El mismo argumento aplica en el caso de las mezclas de las reivindicaciones 32, 36 y 37 (Nuevas reivindicaciones 33, 34 y 35) ya que en éstas igualmente, el objeto de la invención lo constituyen los anticuerpos que se reclaman.

¹ http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf

Ahora, con respecto a la frase "vehículo aceptable para uso farmacéutico" muy respetuosamente me permito manifestar que claramente tal frase de ninguna manera hace difícil determinar el alcance del objeto que se desea proteger.

La referencia a frases como "vehículo aceptable para uso farmacéutico" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende perfectamente bien por la persona versada en la materia, más aún a la luz de las enseñanzas de la descripción, en donde se indica que los vehículos, diluyentes y / o excipientes farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo, incluyen soluciones buffer de fosfato, agua, emulsiones tales como emulsiones aceite/agua, diversos tipos de agentes humectantes, soluciones estériles, y similares (ver página 96 de la presente invención). Por lo tanto, es claro que un experto en la materia, basado en las enseñanzas de la descripción y en su conocimiento general en la materia, comprendería fácilmente el alcance del objeto que se busca proteger.

- "La reivindicación 40 reclama una línea celular de hibridoma. Se requiere definir la línea celular por el número de depósito".

Frente a esta objeción, me permito manifestar que tal y como se detalla en el numeral 3.1, la reivindicación 40 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. En este sentido, solicito amablemente a ese Despacho sea retirada la anterior objeción sobre el capítulo reivindicatorio.

- "La reivindicación 42 hace referencia a un kit de ensayo, donde no se definen las preparaciones combinadas. Se recuerda a la solicitante que un kit-de-partes está conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito. Se requiere a la solicitante hacer la aclaración correspondiente."

En vista de lo anterior, me permito manifestar que tomando en cuenta la sugerencia del señor Examinador, la reivindicación 42 (nueva reivindicación 39) se ha modificado de manera que ahora hace referencia al kit de ensayo mediante sus componentes, esto es: un anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, un recipiente que contiene uno o más anticuerpos o fragmentos activos de los mismos de acuerdo con la presente invención, e instrucciones para el empleo de los anticuerpos o fragmentos activos de los mismos, es decir ahora define una preparación combinada de los componentes individuales para formar una unidad funcional dirigida a un único propósito.

En consecuencia, se solicita respetuosamente a la retirada de esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 57 y 58 reclaman un método para producir un anticuerpo. Se recuerda a la solicitante que un método se caracteriza por una serie de etapas definidas y las condiciones en las cuales se llevan a cabo."*

En este sentido, es de resaltar que las reivindicaciones 57 y 58 (nuevas reivindicaciones 54 y 55) se dirigen a los pasos explícitos de los métodos que reclaman, además con las modificaciones realizadas ahora especifican que los métodos producen el anticuerpo o fragmento activo del mismo.

Ahora bien, respecto a la especificación de las condiciones en que se llevan a cabo dichos métodos, cabe aclarar que una persona versada en la materia se encuentra en la capacidad de comprender fácilmente las condiciones apropiadas y bien conocidas, bajo las cuales los métodos reclamados dan lugar a la producción del anticuerpo reclamado o de un fragmento activo del mismo.

Es decir, la persona versada en la materia podrá entender el alcance de las reivindicaciones 57 y 58 (nuevas 54 y 55) sobre la base de las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud y del conocimiento general en el campo técnico.

Consecuentemente resultaría una restricción injusta hacer referencia a condiciones específicas de cultivo dentro de dichas reivindicaciones, toda vez que, variando ligeramente estas condiciones, un tercero podría aprovechar impunemente el desarrollo realizado por el solicitante.

En vista de todo lo discutido anteriormente, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2004/071408 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia teniendo en cuenta que el documento D2 ya divulgaba un anticuerpo que se une a beta-amiloide, que comprende los mismos CDR3 de cadena pesada y CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo de la

presente solicitud, así como sustituciones conservativas en los CDR1 y CDR2 de cadena pesada, correspondientes a G/S, S/Q, G/N, S/T y en el CDR1 de cadena ligera, correspondientes a V/I, N/D, D/N y T/A, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, obtener líneas celulares alternativas para preparar más anticuerpos con la misma actividad.

Además afirma que los anticuerpos de la invención no brindan un efecto técnico inesperado porque no presentan una mayor afinidad por la proteína beta-amiloide, según lo establecido en la descripción.

Así mismo, el señor Examinador señala que D2 describe un anticuerpo que se une a la beta amiloide y tiene una región variable de cadena pesada que es 80% idéntica a la que se reclama en la reivindicación 1 y una región variable de cadena ligera que es 87,5% idéntica a la de la reivindicación 1. Aquí vale la pena aclarar que la alineación proporcionada es solamente una comparación de las CDRs, no de las regiones variables para cada una de las cadenas pesada y ligera.

En conexión con lo anterior y contrario a las afirmaciones del señor Examinador, me permito destacar que **los anticuerpos de la presente invención son claramente inventivos frente a las enseñanzas del documento D2, ya que, en particular, presentan un efecto técnico inesperado que no se enseña y mucho menos se contempla en D2. Además dicho documento D2 no contiene ninguna enseñanza que oriente a la persona versada en la materia sobre cómo obtener anticuerpos con las características estructurales específicas de los anticuerpos reclamados en la presente solicitud.**

En ese orden de ideas, cabe destacar que los anticuerpos reivindicados presentan actividad bifuncional, es decir, inhiben la agregación de monómeros y promueven la desagregación de las fibrillas o filamentos amiloides.

Además, como bien se puede evidenciar a lo largo de la descripción, **la co-incubación de los anticuerpos reclamados con los péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100, anticuerpo:péptidos, logró inhibir la agregación de los monómeros A β en fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular** (Ver el Ejemplo 8, en particular las páginas 118 y 119, y los Ejemplos 9 y 10).

La descripción de la presente solicitud también evidencia que **la co-incubación de los anticuerpos reivindicados con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100 anticuerpo:fibrillas o filamentos preformados amiloides, evidenció su**

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

capacidad de desagregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados (ver el Ejemplo 8, en particular las páginas 119, 121 y 122, y los Ejemplos 9 y 10).

Así mismo, los anticuerpos de acuerdo con la presente invención muestran la actividad adicional de **inducir una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42, después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β 1-42 monoméricos.** (ver el Ejemplo 11).

Tales actividades funcionales, que incluyen:

- la actividad bifuncional de la inhibición de la agregación y la promoción de la desagregación de fibrillas o filamentos amiloides, y
- la inducción de una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42,

Son presentadas por los anticuerpos de la presente invención. **Por lo tanto, es claro que la descripción de la presente solicitud de patente, proporciona enseñanzas explícitas, incluyendo ejemplos, de que los anticuerpos tal y como se caracterizan en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, en realidad presentan un efecto técnico inesperado sobre los anticuerpos revelados en la técnica anterior.**

En este sentido, es claro que un **anticuerpo bifuncional que es capaz de inhibir la agregación y de promover la desagregación de fibrillas o filamento amiloides, a bajas concentraciones, NO** habría sido evidente para un experto en la técnica en la ausencia de las enseñanzas proporcionadas por el solicitante en la descripción de la solicitud.

En consecuencia, es evidente que un anticuerpo con tal combinación única de características técnicas inesperadas, como los anticuerpos aquí reclamados no se enseña y mucho menos se sugiere en el citado documento D2.

Por otro lado, muy respetuosamente me permito referirme al señalamiento del señor Examinador, mediante el cual afirma que, D2 revela sustituciones conservativas que dan lugar a las mismas secuencias de aminoácidos de las CDR1 y CDR2 de la cadena pesada y a la misma secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena ligera de los anticuerpos reivindicados por el solicitante.

En este sentido, es importante resaltar que D2 da a conocer variantes de un anticuerpo designado como m266. Mientras D2 da a conocer un número de variantes con cambios en las CDRs, en ninguna parte D2 divulga las secuencias específicas de las CDRs en los anticuerpos reclamados por la presente solicitud.

En realidad, D2 carece de divulgación para todos y cada de los residuos que difieren entre las CDRs de las SEQ ID NOS: 1 y 2 de D2 y las SEC ID N °: 7 y 8 de la presente solicitud. La única divulgación en D2 en relación con "sustituciones conservativas" se da en el párrafo que une las páginas 21-22, donde se afirma que *"las CDRs de anticuerpos de la presente invención también pueden incluir sustituciones alternativas obtenidas por sustitución conservativa de aminoácidos de las sustituciones específicas que se indican en la Tabla 2"*.

En este sentido, dadas las numerosas sustituciones de aminoácidos que podrían haber sido hechas en las CDRs de cadena pesada y ligera de los anticuerpos m266, y particularmente en vista de todas las variantes descritas en D2, **ninguna** de las cuales incluye las sustituciones de aminoácidos de los anticuerpos reclamados por la presente invención, es evidente que la persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna expectativa acerca de la identificación de un anticuerpo que tiene las características estructurales de los anticuerpos reivindicados por el solicitante y ciertamente ninguna expectativa de producir un anticuerpo que tiene las características funcionales de los anticuerpos aquí reclamados, los cuales proporcionan un efecto técnico inesperado, como se discutió anteriormente.

En vista de todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas divulgadas en el documento D2 no enseñan y tampoco sugieren un anticuerpo con las características estructurales de los anticuerpos reclamados, y mucho con las características técnicas inesperadas de estos.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir del documento D2, los anticuerpos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichos anticuerpos tendrían una sorprendente actividad bifuncional de la inhibición de la agregación y la promoción de la desagregación de fibrillas o filamentos amiloides, y de inducción de una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42, es claro que las enseñanzas de dicho documento D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los anticuerpos de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los anticuerpos que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **157 a 168** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **56** reivindicaciones.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado quimérico o un fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende tanto la región variable de la cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO: 8 como la región variable de la cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7, y en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une a β -amiloide (A β).
2. Un anticuerpo aislado quimérico o humanizado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a un epítotope de A β y comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena ligera (LCVR) de SEC ID NO: 7 y la región variable de cadena pesada (HCVR) de SEC ID NO: 8.
3. Un anticuerpo aislado quimérico o humanizado o fragmento activo del mismo, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende los fragmentos epítotope-enlazante de la región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7 y de la región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO: 8.
4. Un anticuerpo aislado quimérico o humanizado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende CDRs de la región variable de cadena ligera y de la región variable de cadena pesada, y en donde:
 - i. la CDR1 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 23;
 - ii. la CDR2 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 24;
 - iii. la CDR3 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 25;

iv. la CDR1 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:26;

v. la CDR2 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:27; y,

vi. la CDR3 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:28.

5. Un anticuerpo aislado quimérico o fragmento activo del mismo, el cual se une a una conformación nativa de A β , en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) y una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene las secuencias de la LCVR y la HCVR, respectivamente, del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005 como DSM ACC2750.

6. Un anticuerpo aislado quimérico o humanizado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo reconoce y se une a un epítotope de A β y comprende las CDRs de la región variable de cadena ligera y las CDRs de la región variable de cadena pesada del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005 como DSM ACC2750.

7. Un anticuerpo aislado quimérico o humanizado o fragmento activo del mismo que comprende los fragmentos epítotope-enlazante de la región variable de cadena ligera (LCVR) y la región variable de cadena pesada (HCVR) del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005, como DSM ACC2750.

8. El anticuerpo aislado o un fragmento activo del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo:

a. después de la co-incubación con los péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100, anticuerpo:péptidos, inhibe la agregación de los monómeros A β a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular; y

b. después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100 anticuerpo:fibrillas o filamentos preformados amiloides, es capaz de desagregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados; y,

c. después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β 1-42 monoméricos es capaz de inducir una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42.

9. Un anticuerpo aislado o un fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende tanto la región variable de la cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO: 8 como la región variable de la cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7, y en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a β -amiloide.

10. Un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende las CDRs de la región variable de cadena ligera (LCVR) de SEC ID NO: 7 y la región variable de cadena pesada (HCVR) de SEC ID NO: 8.

11. Un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende los fragmentos epítipo-enlazante de la región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7 y de la región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO:8.

12. Un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende CDRs de la región variable de cadena ligera y de la región variable de cadena pesada, y en donde:

i. la CDR1 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 23;

ii. la CDR2 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:24;

iii. la CDR3 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:25;

iv. la CDR1 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:26;

v. la CDR2 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:27; y,

vi. la CDR3 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:28.

13. Un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, el cual se une a una conformación nativa de A β , en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) y una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene las secuencias de la LCVR y la HCVR, respectivamente, del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005 como DSM ACC2750.

14. Un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena ligera y de la región variable de cadena pesada del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005 como DSM ACC2750.

15. Un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende los fragmentos epítipo-enlazante de la región variable de cadena ligera (LCVR) y la región variable de cadena pesada (HCVR) del anticuerpo producido mediante la línea

celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005, como DSM ACC2750.

16. Un anticuerpo aislado, producido por la línea celular de hibridoma FP 12H3-C2, depositada como DSM ACC2750, o un fragmento activo del mismo.

17. El anticuerpo o fragmento activo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

18. El anticuerpo aislado o un fragmento activo del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo:

a. después de la co-incubación con los péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100, anticuerpo:péptidos, inhibe la agregación de los monómeros A β a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular; y

b. después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100 anticuerpo:fibrillas o filamentos preformados amiloides, es capaz de desagregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados; y,

c. después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β 1-42 monoméricos es capaz de inducir una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42.

19. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o un fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende tanto la región variable de la cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO: 8 como la región variable de la cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7, y en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a β -amiloide, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende las CDRs de la región variable de cadena ligera (LCVR) de

SEC ID NO: 7 y la región variable de cadena pesada (HCVR) de SEC ID NO: 8, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende los fragmentos epítotope-enlazante de la región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7 y de la región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO:8, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende CDRs de la región variable de cadena ligera y de la región variable de cadena pesada, en donde:

- i. la CDR1 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 23;
 - ii. la CDR2 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:24;
 - iii. la CDR3 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:25;
 - iv. la CDR1 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:26;
 - v. la CDR2 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:27; y,
 - vi. la CDR3 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:28;
- y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, el cual se une a una conformación nativa de A β , en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) y una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene las secuencias de la LCVR y la HCVR, respectivamente, del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005 como DSM ACC2750; y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende las CDRs de la región variable de cadena ligera y las CDRs de la región variable de cadena pesada del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005 como DSM ACC2750, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento activo del mismo, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a A β y comprende los fragmentos epítotope-enlazante de la región variable de cadena ligera (LCVR) y la región variable de cadena pesada (HCVR) del anticuerpo producido mediante la línea celular del hibridoma FP 12H3-C2, depositado en Diciembre 1, 2005, como DSM ACC2750, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición que comprende un anticuerpo aislado producido por la línea celular de hibridoma FP 12H3-C2, depositado como DSM ACC2750, o un fragmento activo del mismo, y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo es un anticuerpo humano o humanizado o un anticuerpo quimérico.

29. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo:

a. después de la co-incubación con los péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100, anticuerpo:péptidos, inhibe la agregación de los monómeros A β a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular; y

b. después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β monoméricos 1-42, a una razón molar de 1:100 anticuerpo:fibrillas o filamentos preformados amiloides, es capaz de desagregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados; y,

c. después de la co-incubación con fibrillas o filamentos preformados amiloides poliméricos de alto peso molecular formados por la agregación de péptidos A β 1-42 monoméricos es capaz de inducir una transición de la conformación lámina- β hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o α -hélice en la molécula A β 1-42.

30. La composición de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones 19 a 29, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 30, que comprende el anticuerpo o fragmento activo del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva.

32. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 31, donde dicho fragmento activo es un Fab o F(ab')₂.

33. Una mezcla que comprende el anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en una cantidad terapéuticamente efectiva y un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otra sustancia biológicamente activa.

34. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 33, donde el compuesto es uno seleccionado del grupo que consiste en tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina, niacina y memantina.

35. La mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 o 34 donde la sustancia biológicamente activa está comprendida en la mezcla en una cantidad terapéuticamente efectiva.

36. Un método para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 31 empleando el anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende la formulación de dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo en una forma farmacéuticamente aceptable.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo está comprendido en la composición en una cantidad terapéuticamente efectiva.

38. Una línea celular de hibridoma FP 12H3-C2, depositada el 01 de diciembre de 2005 como DSM ACC2750.

39. Un kit de ensayo para la detección y diagnóstico de enfermedades y afecciones asociadas con amiloide que comprende un anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, un recipiente que contiene uno o más anticuerpos o fragmentos activos de los mismos de acuerdo con la presente invención, e instrucciones para el empleo de los anticuerpos o fragmentos activos de los mismos, donde el anticuerpo o fragmento activo del mismo se une a antígeno amiloide para formar un complejo inmunológico.

40. Una línea celular que produce un anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

41. Un método de producir un anticuerpo o fragmento activo del mismo, el cual comprende el paso de cultivar la línea celular de cualquiera de las reivindicaciones 38 o 40 para producir el anticuerpo o fragmento activo del mismo.

42. Un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR), donde:

- i. la CDR1 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 23;

ii. la CDR2 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:24;

iii. la CDR3 de la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:25.

43. Un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR), en donde:

i. la CDR1 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No: 26;

ii. la CDR2 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:27;

iii. la CDR3 de la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de amino ácidos de la SEC ID No:28.

44. Un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEC ID No: 7.

45. Un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEC ID No: 8.

46. Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifican un anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

47. El polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende una secuencia de nucleótidos, que comprende:

a) la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de la SEC ID NO: 9;

b) una secuencia de nucleótidos que difiere de la secuencia de nucleótidos de (a) en la secuencia de codones debido a la degeneración del código genético; ó

c) una secuencia de nucleótidos con la secuencia complementaria a (a) ó (b).

48. El polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende una secuencia de nucleótidos, que comprende:

a) la secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la SEC ID NO:10;

- b) una secuencia de nucleótidos que difiere de la secuencia de nucleótidos de (a) en la secuencia de codones debido a la degeneración del código genético; ó
- c) una secuencia de nucleótidos con la secuencia complementaria a (a) ó (b).

49. El polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende una secuencia de nucleótidos, que comprende:

- a) la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena pesada de SEC ID NO: 11;
- b) una secuencia de nucleótidos que difiere de la secuencia de nucleótidos de (a) en la secuencia de codones debido a la degeneración del código genético; ó
- c) una secuencia de nucleótidos con la secuencia complementaria a (a) ó (b).

50. El polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende una secuencia de nucleótidos, que comprende:

- a) la secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de la SEC ID NO: 12;
- b) una secuencia de nucleótidos que difiere de la secuencia de nucleótidos de (a) en la secuencia de codones debido a la degeneración del código genético; ó
- c) una secuencia de nucleótidos con la secuencia complementaria a (a) ó (b).

51. Un polinucleótido que codifica la región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEC ID NO: 7.

52. Un polinucleótido que codifica la región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEC ID NO: 8.

53. Una línea celular que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 52.

54. Un método de producir un anticuerpo o fragmento activo del mismo, el cual comprende el paso de cultivar la línea celular de la reivindicación 53 para producir el anticuerpo o fragmento activo del mismo.

55. Un método de producir un anticuerpo o fragmento activo del mismo, el cual comprende expresar el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46 a 52 para producir el anticuerpo o fragmento activo del mismo.

56. Un método de producir un anticuerpo o fragmento activo del mismo, el cual comprende el paso de cultivar una célula que expresa el anticuerpo o fragmento activo del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para producir el anticuerpo o fragmento activo del mismo.