

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-105077- -00003-0000

Fecha: 2015-09-28 16:36:32 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 16

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. y GENENTECH, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPO HÍBRIDO ARTIFICIAL QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A BETA-AMILOIDE Y COMPOSICIONES DEL MISMO".-Clase C07K 16/18.-Expediente número 14-105.077.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 26 de mayo de 2015 y a mi memorial de plazo de 10 de agosto de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al **Oficio No. 5304** en relación con la presentación de la solicitud fraccionaria, consideración de no invención, título, claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **REIVINDICACIONES.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define anticuerpos específicos y efectivos capaces de reconocer y unirse a la proteína beta-amiloide, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva(s) reivindicación(es)	<u>Reivindicación(es)</u> <u>actual(es)</u> <u>correspondiente(s)</u>	Sustento
1	11	Págs. 26, 27, 31, 32, 37, 38, 63, 72 y 85 del capítulo descriptivo.
2	12	
3	13	
4	-	
5 y 6	-	Págs. 85; Ejemplo 9, págs. 102 y 103 del capítulo descriptivo.
7	18 y 19	Pág. 34, 63 y 72 del capítulo descriptivo.
8	20	Págs. 37, 38, 63 y 72, del capítulo descriptivo.
9 y 10	-	
11 y 12	-	Págs. 63 y 72 del capítulo descriptivo.
13	21	Págs. 38, 63, 72 y 84 del capítulo descriptivo.
14	-	
15	22	
16 y 17	-	
18 a 30	-	Nuevas reivindicaciones que encuentran sustento a lo largo del capítulo descriptivo.
31	-	Págs. 47, 48, 58 – 60 del capítulo descriptivo.
32	-	Nueva reivindicación que encuentra sustento a lo largo del capítulo descriptivo.
33	25	Modificado su enunciado para precisar su alcance.
34	-	Págs. 49, 86 del capítulo descriptivo.
35 a 42	-	Nuevas reivindicaciones que encuentran sustento a lo largo del capítulo descriptivo.
43	26	Págs. 49, 70 y 85 del capítulo descriptivo.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **1 a 10, 14 a 17, 19, 23 y 24** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 43 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los anticuerpos específicos y efectivos capaces de reconocer y unirse a la proteína beta-amiloide, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

3.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho atentamente me permito señalar lo siguiente:

- ✓ El Señor Examinador afirma que: *«En la reivindicación 1 no se reclama alguna característica técnica esencial del anticuerpo, puesto que la definición está hecha a partir del epítopo al cual se une el anticuerpo»...«Idem para las reivindicaciones 2 – 6».*

Además que:

- ✓ *«La reivindicación 7 caracteriza al anticuerpo por "...al menos una Región Complementaria Determinante (CDR)...". La reivindicación 8 caracteriza al anticuerpo por "...al menos dos CDRs...". La reivindicación 10 caracteriza un anticuerpo por "comprende regiones variables con al menos tres CDRs..."...«La reivindicación 14 caracteriza al anticuerpo por "...comprende una región CDR de cadena liviana y de cadena pesada..."».*

Con respecto a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 1 a 7, 8, 10 y 14 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por lo anterior, me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

- ✓ El Señor Examinador señala que: *«La reivindicación 11 caracteriza un anticuerpo por "comprende regiones variables con al menos cuatro CDRs..."». La reivindicación 12 caracteriza un anticuerpo por "comprende regiones variables con al menos cinco CDRs"»,* haciendo énfasis en que la anterior no es la manera adecuada para reclamar un anticuerpo.

En relación con lo anterior, me permito manifestar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 11 y 12 del actual capítulo reivindicatorio fueron modificadas y pasaron a ser las reivindicaciones 1 y 2 del nuevo capítulo reivindicatorio. Siguiendo las sugerencias del Señor Examinador en su oficio No. 5304, y debido a las modificaciones hechas a dichas reivindicaciones, el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo que consta de dos pares diferentes de cadenas pesada/liviana y dos sitios de unión diferentes que es reclamado en estas, comprende, entre otras cosas, las seis (6) secuencias de CDR de un par de cadenas pesada y liviana.

En conexión a lo anterior, amablemente solicito a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas, ya que con dichas modificaciones se caracteriza de manera clara el objeto que se reclama en la presente invención.

- ✓ El Señor Examinador asevera que: *«La reivindicación 9 no es válida puesto que reclama materia concedida»* y que *«La reivindicación 15 no es válida puesto que reclama materia concedida»*.

Frente a lo anterior, me permito decir que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 9 y 15 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por lo anterior, me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

- ✓ El Señor Examinador asegura que: *«La reivindicación 13 es redundante puesto que reclama la misma materia que la reivindicación 9»*.

Ante el anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 9 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por lo anterior, y en vista de las modificaciones hechas a la reivindicación actual 13 (nueva reivindicación 3), me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

- ✓ El Señor Examinador afirma que: *«La reivindicación 17 no es clara pues no se revelan las posiciones ni los aminoácidos sustituidos en la secuencia de las regiones marco»*.

Con respecto a lo anterior, me permito manifestar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 17 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por lo anterior, me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

- ✓ El Señor Examinador declara que: *«La reivindicación 24 no es clara porque comprende un anticuerpo caracterizado por una región variable donde no se ha indicado a cual región variable del anticuerpo completo corresponde».*

Con respecto a lo anterior, me permito reiterar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 24 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por lo anterior, me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

- ✓ El Señor Examinador enuncia que: *«La reivindicación 25 no es clara puesto que pretende caracterizar una célula en términos del anticuerpo que expresa, lo cual es un resultado a alcanzar y no es una característica técnica»*, advirtiendo que la anterior no es la forma correcta para caracterizar una célula.

Ante la anterior afirmación, me permito expresar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la actual reivindicación 25 corresponde a la reivindicación 33 del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, en donde la línea celular es definida por *«la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 30 o 31 o un vector de expresión de la reivindicación 32»*, refiriéndose así a la línea celular mediante la molécula de ácido nucleico o el vector de expresión que comprende.

De esta manera, la línea celular en cuestión es caracterizada apropiadamente en el nuevo capítulo reivindicatorio siguiendo las sugerencias del Señor Examinador en su oficio No. 5304, razón por la cual, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ El Señor Examinador enuncia que: *«El método de producción del anticuerpo de la reivindicación 26 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir un anticuerpo, sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo de la célula, ni las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés».*

En alusión a lo anterior, me permito mencionar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la actual reivindicación 26 corresponde a la reivindicación 43 del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. En este sentido, el enunciado de dicha reivindicación ha sido modificado para reclamar *«un método para producir el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende los pasos de: (i) cultivar la línea celular de la reivindicación 33, y (ii) purificar el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo producido por la línea celular».*

De acuerdo a lo anterior, la nueva reivindicación 43 define los pasos para producir el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo adecuadamente, es decir, mediante *«unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada»*, citando las palabras del Señor Examinador en su oficio No. 5304.

Por otro lado, respetuosamente me permito señalar que la persona experta en la técnica, basada en la orientación provista en el capítulo descriptivo acerca de las condiciones específicas del método en cuestión, sería capaz de producir el anticuerpo de interés (ver en capítulo descriptivo: págs. 70 y 85; Ejemplo 7, pág. 101), por lo tanto, resulta innecesario que dentro de las modificaciones hechas a la actual reivindicación 26 se especificaran las condiciones en las que el cultivo de la célula debiera realizarse o las características del medio sugeridas por el Señor Examinador.

De esta forma, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, teniendo en cuenta los argumentos presentados.

Con base en lo anterior, me permito resaltar que teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio y las sugerencias del Señor Examinador, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta información puntual que define la presente invención adecuadamente, además de estar plenamente soportada por la memoria descriptiva de esta solicitud.

En vista de lo anterior, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa, y que además incorpora elementos esenciales que deben ser tomados en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito de nuevo solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

4. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUD FRACCIONARIA.**

Acerca de la presentación de la solicitud fraccionaria en cuestión, el Señor Examinador manifiesta que: *«la solicitud fraccionaria no está bien presentada, porque reivindica anticuerpos que o bien es materia protegida en la solicitud parental o es materia reclamada en la divisional parental 13-291.212, existiendo superposición de materia»*, mostrando comparaciones de la presente solicitud divisional 14-105.077 con la solicitud inicial parental 09-007.328 y la solicitud divisional parental 13-291.212 posteriormente.

Ante el anterior señalamiento, me permito comentar que la materia objeto de las nuevas reivindicaciones se diferencia de aquella protegida en la solicitud inicial parental 09-007.328 o de aquella reclamada en la solicitud divisional parental 13-291.212, debido a que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial está dirigido a un anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo que comprende dos pares diferentes de

cadenas pesada/liviana y dos sitios de unión diferentes, al cual ninguna de las reivindicaciones de dichas solicitudes se dirige.

En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5. **NO ES UNA INVENCION.**

En cuanto a la afirmación del Señor Examinador acerca de que la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 6 no se considera una invención al reclamar un epítipo de la proteína beta-amiloide que corresponde a secuencias tal como se encuentran en la naturaleza, me permito reiterar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio como se expresa en el numeral 3.1 del presente memorial. Además, cabe resaltar que ninguna de las nuevas reivindicaciones hace referencia o está dirigida a un epítipo de la proteína beta-amiloide.

Por consiguiente, cortésmente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

6. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

El Señor Examinador asevera que: «*El título de una solicitud fraccionaria debe diferenciarse del título de la solicitud parental*».

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"ANTICUERPO HÍBRIDO ARTIFICIAL QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A BETA-AMILOIDE Y COMPOSICIONES DEL MISMO"

Así pues, me permito resaltar que este nuevo título se diferencia de manera clara al de la solicitud parental, acatando completamente la observación del Señor Examinador a este respecto.

7. **NOVEDAD.**

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que la reivindicación 7 y sus reivindicaciones dependientes 8, 10 y 16 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento **WO0162801 (D1)**.

En este sentido, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 7, 8, 10 y 16 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Por lo anterior, me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

Adicionalmente, respetuosamente me permito resaltar que **el documento D1 no enseña o sugiere el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo reclamado a través del nuevo capítulo reivindicatorio**, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000, hecho que debe considerarse al realizar la evaluación de la solicitud.

8. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador establece que la materia reclamada en la reivindicación 9 actualmente presentada carece de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO0162801 (D1)**, siendo éste considerado como el estado de la técnica cercano a la invención definida en dicha reivindicación, puesto que da a conocer un anticuerpo humanizado contra el péptido A β junto con las seis (6) secuencias de CDR de las cadenas variables pesada y liviana, una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula que comprende el vector y una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que: *«La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el anticuerpo del documento D1 consiste en la secuencia de la CDR1 de la cadena variable pesada y en algunas sustituciones de aminoácidos de las demás CDRs»*; diferencia que no confiere al anticuerpo reclamado algún efecto, por lo que, para la persona medianamente versada en la técnica resultaría previsible llegar al objeto reclamado en la mencionada reivindicación, *«a partir de secuencias de CDRs y del epítipo divulgado en el documento D1, y de las técnicas de mutagenesis dirigidas a CDRs de anticuerpos»*, citando sus palabras en el oficio No. 5304.

Asimismo, el Señor Examinador explica que: *«Las reivindicaciones dependientes 11 a 15 y 17 a 26 no proporcionan características adicionales a las divulgadas en el documento D1 y por ello tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo»*.

En primer lugar, frente al análisis anterior realizado por el Señor Examinador, me permito aclarar que de las reivindicaciones 9, 14, 17, 19, 23 y 24 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

Con respecto a la objeción de nivel inventivo en cuestión dirigida a las reivindicaciones restantes 11 a 13, 15, 18, 20 a 22, 25 y 26, me permito resaltar que, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, no existe información en el

documento D1 que dirigiría a la persona experta en la técnica a modificar las estructuras de aquellos anticuerpos, de tal modo que le permitiera llegar a los anticuerpos híbridos artificiales o fragmentos de los mismos ahora reclamados. Adicionalmente, me permito destacar que los anticuerpos híbridos artificiales o fragmentos de los mismos ahora reclamados exhiben los siguientes efectos inesperados que no son descritos o sugeridos en el documento D1:

- i. Unión biespecífica a monómeros de beta-amiloide 1-42 y a agregados/fibras con alta afinidad (ver en capítulo descriptivo: Ejemplo 10 y 11, págs. 103-105).
- ii. Actividades bieficaces para la inhibición de la agregación de péptidos monoméricos de beta-amiloide 1-42 en fibrillas o filamentos amiloides poliméricos de alto peso molecular, y para la desagregación de fibrillas o filamentos poliméricos de beta-amiloide 1-42 preformados (ver en capítulo descriptivo: Ejemplo 13, págs. 107-109).

Como se demuestra en el Ejemplo 13, los anticuerpos que comprenden las seis (6) secuencias de CDR mencionadas en las nuevas reivindicaciones y las regiones variables con al menos 96% de identidad a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 15 y/o la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12, son bieficaces; inhiben la agregación de péptidos 1-42 monoméricos de beta-amiloide en protofibrillas patogénicas, y promueven la desagregación de fibrillas o filamentos poliméricos de A β 1-42 preformados a bajas concentraciones tales como relación molar 1:100 de anticuerpo: A β 1-42 (ver en capítulo descriptivo: sección 13.4.1 y 13.4.2, págs. 108 y 109).

En conexión con lo anterior, el Ejemplo 13 demuestra que dichos anticuerpos de manera sorprendente: (a) inhiben la agregación de amiloide beta (ver en capítulo descriptivo: pág. 108) y (b) desagregan beta-amiloide pre agregada (ver en capítulo descriptivo: pág. 109) a relaciones molares de 1:10 y 1:100 (anticuerpo: A β 1-42).

Así entonces, me permito resaltar que la bieficacia de los anticuerpos de la actual solicitud les proporciona un efecto técnico inesperado y una ventaja sobre el anticuerpo del documento D1. Lo anterior posibilita que un anticuerpo acorde a la presente solicitud pueda ser usado para proveer un tratamiento superior a pacientes con enfermedad de Alzheimer ya que no sólo desagrega placas existentes asociadas con la enfermedad de Alzheimer, sino que también previene la formación de nuevas placas de amiloide beta, lo cual, es más eficaz que un anticuerpo que sólo logre uno de los dos objetivos. Por tanto, **se espera que los anticuerpos híbridos artificiales o fragmentos de los mismos reclamados en la presente solicitud exhiban propiedades que proporcionen un efecto técnico inesperado por encima de los anticuerpos divulgados en el documento D1,** teniendo, en consecuencia, nivel inventivo.

Por otra parte, me permito señalar que los anticuerpos híbridos artificiales o fragmentos de los mismos reclamados son distintos del anticuerpo 266 descrito en el documento D1, dado que estos se unen tanto a monómeros de beta-amiloide como a agregados/fibras, mientras que se ha reportado que el anticuerpo 266 no se une a agregados de beta-amiloide. El documento D1 sugiere una preferencia por anticuerpos que no se unen a agregados de beta-amiloide con alta afinidad al divulgar que:

«anticuerpos que se unen a A β entre las posiciones 13 y 28 (266 y 4G8) son capaces de secuestrar formas solubles de A β de su límite, formas circulantes en la sangre, y que la administración periférica del anticuerpo 266 resulta en un rápido flujo de cantidades relativamente grandes de péptido A β del SNC hacia el plasma. Esto se traduce en la depuración alterada de A β soluble, la prevención de formación de placa, y, más sorprendentemente, la mejora en la cognición, incluso sin reducir necesariamente la carga de placa amiloide de A β , cruzar la barrera hematoencefálica en algún grado significativo, decorar placa, activar mecanismos celulares, o unirse con gran afinidad a A β agregado». Ver lo anterior en documento D1: pág. 4, líneas 18-25 (énfasis añadido).

Con respecto al pasaje anterior, me permito indicar que el documento D1 sugiere que los anticuerpos que se unen a beta-amiloide entre las posiciones 13 y 28 generalmente exhibirían, entre otras cosas, depuración alterada de beta-amiloide soluble, prevención de la formación de placa, y mejoramiento en la cognición, sin reducir la carga de placa de beta-amiloide, atravesar la barrera hematoencefálica en algún grado significativo, decorar placa, o unirse con gran afinidad a beta-amiloide agregada. En contraste, los anticuerpos que comprenden las seis (6) secuencias de CDR mencionadas en las nuevas reivindicaciones y las regiones variables con al menos 96% de identidad a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 15 y/o la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12, se unen con buena afinidad a fibras/agregados de beta-amiloide además de a monómeros de beta-amiloide soluble, y son capaces de inducir la desagregación de fibras de beta-amiloide así como de inhibir la agregación de monómeros de beta-amiloide en fibras (ver en capítulo descriptivo: Ejemplo 10 y Tabla 1, págs. 103 y 104; Ejemplo 13, págs. 107-109).

En vista de lo anterior, me permito reiterar que una persona experta en la materia no se sentiría motivada a generar anticuerpos contra la región central de beta-amiloide que se unan tanto a monómeros de beta-amiloide como a agregados de beta-amiloide, y que sean capaces de inhibir la agregación así como de promover la desagregación de agregados de beta-amiloide a bajas concentraciones. Además, **el documento D1 no proporciona ninguna orientación o motivación para hacer un anticuerpo modificado que pueda unirse a agregados de beta-amiloide y exhibir propiedades asociadas con los anticuerpos híbridos artificiales o fragmentos de los mismos ahora reclamados.**

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

9. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir los anticuerpos híbrido artificiales o fragmentos de los mismos de acuerdo a sus características técnicas esenciales, la cuales se encuentran plenamente soportadas en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, cumpliendo así con los requerimientos de la Decisión Andina 486/2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que la materia de la presente invención que es objeto de la solicitud en estudio, no puede ser anticipada y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas del documento D1, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- I) Copia de las páginas **116 a 122** correspondientes al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **43 reivindicaciones**.
- II) Recibos número 15-103613, 15-0083773 y 15-0095777, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las reivindicaciones adicionales **27 a 43**; y

11. 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 LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo, que comprende dos pares diferentes de cadenas pesada/liviana y dos sitios de unión diferentes, donde un primer par de cadenas pesada/liviana se une específicamente a beta-amiloide, y comprende:
 - (i) una Región Variable de Cadena Pesada (HCVR) que comprende regiones marco de cadena pesada derivadas de humano o primate, una región (CDR)1 determinante de la complementariedad de HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 1, una HCVR CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 2, y una HCVR CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 3; y
 - (ii) una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12.
2. Un anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo, que comprende dos pares diferentes de cadenas pesada/liviana y dos sitios de unión diferentes, donde un primer par de cadenas pesada/liviana se une específicamente a beta-amiloide, y comprende:
 - (i) una LCVR que comprende regiones marco de cadena liviana derivadas de humano o primate, una LCVR CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 4, una LCVR CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 5 o la secuencia de aminoácidos de RVSNRFS, o la secuencia de aminoácidos de KVSSRFS, y una LCVR CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 6; y.
 - (ii) una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 15.
3. Un anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo, que comprende dos pares diferentes de cadenas pesada/liviana y dos sitios de unión diferentes, donde un primer par de cadenas pesada/liviana se une específicamente a beta-amiloide, y comprende:

- (i) una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.:15, donde la HCVR CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 1, la HCVR CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 2, y la HCVR CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 3; y
- (ii) una LCVR que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12, donde la LCVR CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 4, la LCVR CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 5, o la secuencia de aminoácidos de RVSNRFS, o la secuencia de aminoácidos de KVSSRFS, y la LCVR CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.:6.
4. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una LCVR que es al menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12 y una HCVR que es al menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 15.
 5. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una LCVR CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 5.
 6. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una LCVR CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos RVSNRFS o la secuencia de aminoácidos de KVSSRFS.
 7. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende:
 - (a) el aminoácido Leu en la posición Kabat 47 en la región marco de la Región Variable de Cadena Pesada; y/o

(b) el aminoácido Ser en la posición Kabat 94 en la región marco de la Región Variable de Cadena Pesada; y/o

(c) el aminoácido Tyr o Phe en la posición Kabat 87 en la región marco de la Región Variable de Cadena Liviana; y/o

(d) el aminoácido Lys o Gln en la posición Kabat 45 en la región marco de la Región Variable de Cadena Liviana.

8. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12.
9. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones 1-6, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 15.
10. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo que comprende dos pares diferentes de cadenas pesada/liviana y dos diferentes sitios de unión, donde un primer par de cadenas pesada/liviana se une específicamente a beta-amiloide, y comprende una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 12 y una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 15.
11. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, cuyo anticuerpo es del isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, o es un isotipo IgG4 mutado.
12. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, cuyo anticuerpo es del isotipo IgG4.
13. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 13.

14. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una región constante de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 14.
15. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 16.
16. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el primer par de cadenas pesada/liviana comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 16 con una supresión de la Lys C-terminal en posición 439.
17. Un anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo que comprende dos pares diferentes de cadenas pesada/liviana y dos sitios de unión diferentes, donde un primer par de cadenas pesada/liviana se une específicamente a beta-amiloide, y comprende: (i) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 13, y (ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID No.: 16 o SEC ID No.: 16 con una supresión de la Lys C-terminal en posición 439.
18. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el anticuerpo o fragmento del mismo exhibe tanto una propiedad de inhibición de la agregación, así como una propiedad de desagregación.
19. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, cuyo anticuerpo o fragmento del mismo se une a monómeros de beta-amiloide pero no muestra reactividad cruzada con la proteína precursora amiloide (AAP).
20. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, cuyo anticuerpo o fragmento del mismo se une a la fibra de beta-amiloide, fibrilla o filamento pero no muestra reactividad cruzada con la proteína precursora amiloide (APP).

21. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une a la beta-amiloide polimérica soluble pero no muestra ninguna reactividad cruzada con la proteína precursora amiloide (APP).
22. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde dicho anticuerpo o fragmento se une a lo siguiente con una afinidad de unión que incrementa en orden ascendente: monómeros de beta-amiloide; fibras de beta-amiloide; fibrillas o filamentos; y/o beta-amiloide polimérica soluble.
23. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 19-22, donde dicho anticuerpo o fragmento es capaz de inducir una transición de la conformación lámina- β hacia una hélice- α , y/o una conformación de enrollamiento al azar, la cual conduce a un incremento de la conformación de enrollamiento al azar a costa de la conformación lámina- β y una solubilización mejorada de las fibrillas o filamentos amiloides poliméricos de alto peso molecular preformados.
24. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a la reivindicación 23, donde la conformación de enrollamiento al azar es conformación de enrollamiento al azar en el entorno de Tyr 10 y Val 12 de la proteína beta-amiloide.
25. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 19-22, donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une a las especies de proteína beta-amiloide solubles poliméricas y menos agregadas, modificando así, la depuración y el catabolismo periférico de estas especies de proteína beta-amiloide y reduciendo sus efectos tóxicos.
26. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a la reivindicación 25, donde las especies de proteína beta-amiloide solubles menos agregadas son formas monoméricas.
27. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, cuyo anticuerpo o fragmento del mismo es capaz de desagregar fibras a formas monoméricas y poliméricas solubles.

28. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, cuyo anticuerpo además exhibe un alto grado de sensibilidad conformacional.
29. El anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo protege neuronas de la degradación inducida por beta-amiloide.
30. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17.
31. La molécula de ácido nucleico de acuerdo a la reivindicación 30 que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de (i) SEC ID No.: 22; (ii) SEC ID No.: 21; (iii) SEC ID No.: 24; (iv) SEC ID No.: 25; (v) SEC ID No.: 21 y SEC ID No.: 24; y (vi) SEC ID No.: 22 y SEC ID No.: 25.
32. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 30 o 31.
33. Una línea celular que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 30 o 31 o un vector de expresión de la reivindicación 32.
34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y opcionalmente además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
35. Una mezcla que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y opcionalmente además comprende uno o más de lo siguiente: una sustancia biológicamente activa, un vehículo farmacéuticamente activo, un diluyente, o un excipiente.
36. La mezcla de acuerdo a la reivindicación 35, donde la sustancia biológicamente activa es un compuesto usado en el tratamiento de la amiloidosis.

37. La mezcla de acuerdo a la reivindicación 36, que comprende al menos uno de los siguientes compuestos: un compuesto antiestrés oxidativo; un compuesto antiapoptótico; un quelante de metales; un inhibidor de la reparación del ADN; ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3 APS); 1,3-propanodisulfonato (1,3PDS); un activador de α -secretasa; un inhibidor de β -secretasa; un inhibidor de γ -secretasa; una proteína tau; un neurotransmisor; un rompedor de lámina- β ; un atractor para depuración de beta-amiloide / agotar componentes celulares; un inhibidor de beta-amiloide truncada en el extremo N-terminal; una molécula antiinflamatoria; un inhibidor de colinesterasa (ChEI); un agonista M1; u otro fármaco.
38. La mezcla de acuerdo a la reivindicación 37, donde dicho inhibidor de la reparación del ADN es pirenzepina o un metabolito del mismo.
39. La mezcla de acuerdo a la reivindicación 37, donde dicho inhibidor de beta-amiloide truncada en el extremo N-terminal es beta-amiloide 3-42 piroglutamada.
40. La mezcla de acuerdo a la reivindicación 37, donde dicho inhibidor de colinesterasa (ChEI) es seleccionado del grupo que consiste de tacrina, rivastigmina, donepezilo, y galantamina.
41. La mezcla de acuerdo a la reivindicación 37, donde dicho otro fármaco es un fármaco modificador de amiloide o tau, o suplemento nutritivo.
42. Un kit para la detección y diagnóstico de enfermedades y condiciones asociadas a amiloide, que comprende un recipiente que contiene un anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, e instrucciones para usar el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo.
43. Un método para producir el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende los pasos de: (i) cultivar la línea celular de la reivindicación 33, y (ii) purificar el anticuerpo híbrido artificial o fragmento del mismo producido por la línea celular.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 103613

Bogotá D.C., Septiembre 22 de 2015 - 11:41:21

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467196660	22/09/2015	1.509.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	320.000.00
			\$320.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-105077- -00003-0000

Fecha: 2015-09-28 16:36:32 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
 Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

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

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

, Septiembre 22 de 2015 - 11:41:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0083773

Bogotá D.C., Julio 28 de 2015 - 16:43:30

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	702287585	28/07/2015	7.437.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	192.000.00
			\$192.000.00

SON: **CIENTO NOVENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-105077- -00003-0000

Fecha: 2015-09-28 16:36:32

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 16

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

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

Julio 28 de 2015 - 16:43:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0095777

Bogotá D.C., Agosto 31 de 2015 - 16:53:2

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	75485	07/07/2015	256.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	32.000.00
			\$32.000.00

SON: **TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-105077-00003-0000

Fecha: 2015-09-28 16:36:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

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

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

Agosto 31 de 2015 - 16:53:22