BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-147904- -00003-0000
Fecha: 2015-09-29 15:56:15 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

As. 128.577

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **14 147.904**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **ANTICUERPOS ANTI–LRP5 Y MÉTODOS DE USO.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 7420 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 7 de Julio de 2015.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de treintaicinco (35) reivindicaciones, las cuales se mantienen completamente sustentadas en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención previamente reclamada.

En relación con lo anterior, es preciso señalar que este nuevo pliego reivindicatorio fue modificado con el fin de solucionar todas y cada una de las objeciones manifestadas por el señor Examinador en contra de su claridad, hecho que solicitamos sea debidamente reconocido en esta instancia.

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

Como parte de las modificaciones llevadas a cabo, solicitamos sea tenido en cuenta que:

- El nuevo pliego reivindicatorio ya no hace referencia a métodos de tratamiento y posibles usos de la presente invención puesto que las reivindicaciones 20 a 28 fueron completamente retiradas del mismo.

- De acuerdo con las sugerencias del señor Examinador, los anticuerpos de la presente invención se definen ahora, ya sea en función de cada una de sus 6 CDRs de cadena pesada y ligera, o bien mediante las secuencias completas de cadena pesada y ligera.

- Asimismo, se eliminaron todas las referencias a porcentajes de similitud de las secuencias del anticuerpo de la presente invención en vista de que las mismas no constituyen una caracterización apropiada del mismo.

- De modo similar, las antiguas reivindicaciones 15 y 16 fueron eliminadas del actual pliego reivindicatorio, por lo que este ya no hace referencia a secuencias de ácidos nucleicos o líneas celulares relacionadas con la presente invención.

Teniendo en cuenta que estas modificaciones le aportan claridad y concisión a este nuevo pliego reivindicatorio, solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones relacionadas con las mismas.

Más allá de lo anterior, nos permitimos manifestar nuestro desacuerdo en torno a algunas de las objeciones presentadas en el Oficio técnico pues, en nuestro concepto, las mismas carecen completamente de fundamentos.

En primer lugar, consideramos que pese a que actualmente existe más de una reivindicación independiente dirigida a una misma categoría inventiva, es decir a un anticuerpo, esta situación no representa ningún problema de concisión para el conjunto total de reivindicaciones en la medida que no existen redundancias ni solapamiento de materia de ningún tipo.

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

En este sentido, vale la pena aclarar que cada una de las reivindicaciones independientes aquí presentadas se encuentra dirigida a una modalidad específica de la presente invención, lo cual constituye una estrategia válida para definirla y por tanto, no representa ningún posible problema de concisión o claridad.

Por otra parte, es de notar que las nuevas reivindicaciones 8, 32 y 34 (que reclaman un inmunconjugado) y 9, 33 y 35 (que reclaman una formulación farmacéutica) dan a conocer toda la información necesaria para que cualquier persona normalmente versada en la materia pueda ejecutar o reproducir la presente invención sin ningún inconveniente y más aún, pueda compararla frente al estado de la técnica.

A propósito de lo anterior, nos permitimos citar a continuación algunos fragmentos del Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, los cuales definen qué tipo de información debe contener una reivindicación:

> *"Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención."*
>
> Adaptado del Instructivo de Patentabilidad
> Numeral 2.6.1 – Contenido de las reivindicaciones
>
> *"Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales."*
>
> Adaptado del Instructivo de Patentabilidad
> Numeral 2.6.5.4 – Características esenciales

A la luz de lo anterior, nos permitimos afirmar que la materia reivindicada da a conocer todas y cada una de las características técnicas esenciales que permiten (i) definir la presente invención, (ii) conocer la solución al problema técnico que esta proporciona, y (iii) diferenciarla del arte previo reconociendo su novedad y nivel inventivo, demostrando de este modo que no hay falta de claridad alguna. Igualmente, consideramos que no hay lugar a solicitar una caracterización más profunda o detallada de dicha materia toda vez que esta representaría una restricción exagerada e injustificada del alcance de la presente invención, el cual se encuentra debidamente soportado por las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

Con base a lo anterior, solicitamos respetuosamente sean retiradas todas y cada una de las objeciones de claridad y concisión que perjudican al actual pliego reivindicatorio, el cual gracias a las modificaciones y aclaraciones ya expuestas, constituye una divulgación completamente válida del objeto de la presente solicitud.

Novedad

Dadas las modificaciones llevadas a cabo al alcance y objeto de la nueva reivindicación 1, afirmamos que la misma se mantiene completamente novedosa en vista de las enseñanzas del documento D1 (*Methods for addressing ocular diseases through interference with the WTN signaling pathway*, WO 2009036338 A2) citado por el señor Examinador como una anterioridad relevante para el estudio de patentabilidad de la presente invención.

Más específicamente, solicitamos respetosamente sea reconocido que dicha referencia falla en anticipar el objeto de la presente invención, el cual se define de la siguiente manera:

> *"Un anticuerpo aislado que se une a la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP5), en donde el anticuerpo potencia la actividad de Norrin y/o el señalamiento de Norrin/Fzd4 (Frizzled4), en donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMX$_1$, en donde X$_1$ es H o S (SEQ ID NO: 28), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos GX$_1$ISX$_2$X$_3$GX$_4$STYYADSVKG, en donde X$_1$ es A o G, X$_2$ es A o S, X$_3$ es P o S, X$_4$ es S o W (SEQ ID NO: 26), o SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos YYRYAPYRSLGMDV (SEQ ID NO: 23) o WIPQSYPFX1SYKSGFDY, en donde X$_1$ es A o R (SEQ ID NO: 24), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29) o RASQX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$YLA, en donde X$_1$ es A, G, S o V, X$_2$ es I o M, X$_3$ es F, G, S o Y, y X$_4$ es G, S o Y (SEQ ID NO: 30); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 31) o DASX$_1$X$_2$ES, en donde X$_1$ es S o T y X$_2$ es L o R (SEQ ID NO: 32); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYX$_1$YPFT, en donde X$_1$ es L o S (SEQ ID NO: 33)."*

Adaptado del nuevo pliego reivindicatorio, reivindicación 1

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

En conexión con lo anterior, llamamos la atención sobre el hecho de que el documento D1 guarda completo silencio respecto al desarrollo de un anticuerpo aislado que se une a LRP5 cuya estructura comprende puntualmente cualquiera de las siguientes secuencias de aminoácidos:

- SEQ ID NO: 28
- SEQ ID NO: 26
- SEQ ID NO: 27
- SEQ ID NO: 23
- SEQ ID NO: 24
- SEQ ID NO: 29
- SEQ ID NO: 30
- SEQ ID NO: 31
- SEQ ID NO: 32
- SEQ ID NO: 33

En consecuencia, concluimos que la presente invención se mantiene completamente novedosa a pesar de las divulgaciones del citado documento D1, hecho que solicitamos sea reconocido en esta instancia mediante el retiro de la objeción por falta de novedad que la perjudica.

De modo similar, solicitamos sea reconocido que la totalidad de este nuevo pliego reivindicatorio cumple de manera satisfactoria con dicho requisito de novedad pues ninguna de las modalidades de la invención allí descrita se encuentra anticipada de manera literal por dicho documento D1.

Nivel inventivo

A pesar de que el examen de nivel inventivo fue realizado teniendo en cuenta el anticuerpo descrito en la antigua reivindicación 5, nos permitimos afirmar que la invención descrita a lo largo de este nuevo pliego no habría podido ser alcanzada de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 (*Methods for addressing ocular diseases through interference with the WTN signaling pathway*, WO 2009036338 A2) y D2 (*TSPAN12 Regulates Retinal Vascular Development by Promoting Norrin- but Not Wnt-Induced FZD4/b-Catenin Signaling*, JUNGE H. et al., 2009. Cell. Vol. 139, Pág. 299–311).

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

Como se comentó anteriormente, el documento D1 da a conocer una serie de anticuerpos útiles en la inhibición del receptor LRP5 que resultan **alejados** de los anticuerpos aquí reivindicados, los cuales se encuentran caracterizados por comprender secuencias de aminoácido **completamente distintas**. Partiendo de este hecho, es evidente que dicha anterioridad no constituye ninguna aproximación al objeto de la presente invención y no puede, por tanto, perjudicar su patentabilidad.

Debido a que no existe ni la más mínima semejanza estructural entre los anticuerpos de la presente invención y la anterioridad descrita en el documento D1, solicitamos sea reconocido que tal referencia no constituye soporte documental a la objeción del señor Examinador mediante la cual le atribuye obviedad al desarrollo del objeto reivindicado.

Así las cosas, concluimos que el documento D1, a pesar de divulgar anticuerpos capaces de inhibir el receptor LRP5, falla completamente en anticipar o sugerir cada una de las seis secuencias reivindicadas y/o las secuencias que dan lugar a las cadenas pesada y ligera de la presente invención, por lo cual no es posible que este perjudique de manera contundente su patentabilidad.

De la mano con lo anterior, consideramos que el hecho de que el estado de la técnica divulgue anticuerpos anti-LRP5 no desvirtúa la patentabilidad del anticuerpo de la presente invención puesto que, gracias a las **diferencias estructurales** existentes entre ellos, esta última representa una **alternativa terapéutica valiosa y válida** en el contexto del campo técnico.

Justamente, es preciso tener en cuenta que el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, independiente de la aplicación terapéutica puntual, constituye un campo de desafío permanente para los profesionales dedicados a la investigación y desarrollo farmacéutico y biotecnológico; razón por la que consideramos necesario reconocer el **aporte** que representa la presente invención en este contexto técnico.

A este respecto consideramos pertinente mencionar que aunque la presente invención alcance un efecto técnico determinado mediante un mecanismo de acción ya conocido, es decir mediante la inhibición de la actividad de los receptores LRP5, esta es

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

completamente patentable pues los anticuerpos reivindicados son **estructuralmente diferentes** a aquellos conocidos en el estado de la técnica y por tanto, representan una ***alternativa terapéutica*** válida y de utilidad en el campo técnico.

En este orden de ideas, insistimos en que la presente invención da a conocer anticuerpos anti-LRP5 estructuralmente diferentes y alternativos a los divulgados en el documento D1 perteneciente al estado de la técnica, en base a lo cual concluimos que dicha anterioridad no contiene ninguna motivación que incite al versado en la materia a alcanzar la presente invención.

Aclarado lo anterior, encontramos que en pleno conocimiento de las falencias del documento D1, el señor Examinador cita un segundo documento afirmando que el mismo guía e incita al versado en la materia a desarrollar anticuerpos como los aquí reivindicados mediante la divulgación de un estudio que revela que la proteína de membrana tetraspanina TSPAN12 mejora la señalización de Norrin/β-catenina pero no la vía de señalización Wnt/β-catenina.

Sin embargo, consideramos que las divulgaciones de este documento D2 no constituyen en ningún momento una instrucción concreta sobre la manera en que el versado en la materia, conociendo que la proteína de membrana tetraspanina TSPAN12 mejora la señalización de Norrin/β-catenina, pueda desarrollar anticuerpos como los aquí reivindicados, los cuales insistimos cuentan con una **caracterización estructural completamente distinta** a los anticuerpos descritos en el documento D1.

De hecho, es nuestra intención destacar que el documento D2 no hace referencia en ningún momento a alguna **estrategia de diseño y desarrollo en el campo de la biotecnología** que derive en el desarrollo obvio de la presente invención, sino aborda el estudio de las funcionalidades relacionadas con la proteína de membrana tetraspanina TSPAN12, lo cual se **aleja** sustancialmente del campo técnico que atañe a la presente invención.

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

Dado que el documento D2 falla abiertamente en sugerir al versado en la materia el desarrollo puntual de las secuencias de aminoácidos que conforman la presente invención, y en su lugar se limita a estudiar aspectos relativos a la farmacología de la proteína TSPAN12, concluimos que el mismo pertenece a un **campo técnico sustancialmente alejado** del objeto de la presente invención, razón por la cual sus enseñanzas no resultan de mayor relevancia para el versado en la materia interesado en el desarrollo de anticuerpos anti-LRP5 alternativos a los ya conocidos.

Teniendo en cuenta lo dicho, solicitamos sea reconocido que las enseñanzas del documento D2 no representan ninguna relevancia para el estudio de patentabilidad de la presente invención pues las mismas pertenecen a un campo técnico alejado del objeto de la misma y por tanto, no representan ninguna utilidad en su desarrollo.

Con base en lo anterior, afirmamos que la patentabilidad de la presente invención ha sido juzgada tras un análisis en retrospectiva que se limita a atribuirle obviedad a cada una de las secuencias de aminoácidos que la conforman en vista de la solución ya proporcionada por la misma, en lugar de contar con instrucciones o sugerencias precisas provenientes del estado de la técnica, el cual nada tiene que ver con la caracterización esencial de la presente invención.

Por tanto, concluimos que la objeción del señor Examinador no cuenta con los fundamentos técnicos necesarios para desvirtuar la patentabilidad de la presente invención, pues la misma se deriva de un análisis en retrospectiva y no de la aplicación del método problema-solución descrito a continuación:

> *"Si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que* ***indicaría*** *(no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico,* ***cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema****, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva,* ***la Invención se considera obvia.****"*
>
> Adaptado del Instructivo de Examen de Solicitudes de
> Patentes de Invención y Modelo de Utilidad
> Numeral 2.13.5.1

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

En vista de lo anterior, solicitamos sea reconocido que el documento D1, al divulgar anticuerpos estructuralmente **diferentes** al reivindicado, no proporciona ningún tipo de información útil para que la persona normalmente versada en la materia sea capaz de alcanzar de manera exacta y precisa los anticuerpos de la presente invención, sin hacer uso de su capacidad inventiva.

Asimismo, solicitamos sea reconocido que el documento D2 falla completamente en aproximar al versado en la materia al objeto reivindicado pues, en lugar de sugerir cada una de las secuencias de aminoácidos que lo conforman, este se encarga de estudiar aspectos relativos a la farmacología de la proteína TSPAN12 que, en definitiva, se **alejan** del campo técnico, objeto y alcance de la presente invención.

En ausencia de tal indicación o instrucción proveniente de los citados documentos D1 y D2 respecto a **cómo** desarrollar un anticuerpo conformado por secuencias de aminoácidos específicas que permitan alcanzar la materia aquí reivindicada, concluimos que la presente invención no es obvia en vista de las anterioridades mencionadas.

Más allá de esto, consideramos pertinente expresar que el concepto técnico inventivo característico de la presente invención **se opone** a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, razón por la que es evidente que el desarrollo de la misma no podría haber sido inspirado por dichas anterioridades.

En este sentido, es de notar que el documento D1 describe un anticuerpo que actúa sobre el **receptor LRP5/6**, es decir, que no se une única y exclusivamente a LRP5s como ocurre con la presente invención. A partir de ello, el versado en la materia se vería motivado a desarrollar un **anticuerpo biespecífico** capaz de unirse **tanto a LRP5 como a LRP6**, **alejándose** por tanto del objeto de la presente invención.

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

Ahora bien, en el caso en el que el versado en la materia acudiera al documento D2, es evidente que este optaría por dar lugar al desarrollo de un **anticuerpo anti-TSPAN12** puesto que tal referencia expone abiertamente la relación que existe entre dicho receptor TSPAN12 y la señalización de Norrin a través de Fzd4, sugiriendo de manera concreta una alternativa que resulta **distinta y alejada** del objeto de la presente invención.

De igual manera, es evidente que si el versado en la materia combinara lo divulgado en ambas anterioridades, este se vería motivado a desarrollar un **anticuerpo anti-LRP5/6 biespecífico** que, de todas formas, resulta **alejado** de cualquier anticuerpo cobijado bajo el objeto de la presente solicitud, razón por la que insistimos en que los citados documentos D1 y D2 no representan soporte documental suficiente a la objeción del señor Examinador.

Partiendo entonces de que dichos documentos D1 y D2 carecen explícitamente de información que indique al versado en la materia la manera en la que este puede desarrollar la presente invención, y que más allá de esto, se **oponen y alejan** del concepto técnico inventivo que da lugar a la misma, solicitamos sea reconocido que dicho arte previo falla completamente en desvirtuar la novedad y nivel inventivo de la materia aquí reivindicada.

Pese a la circunstancia anteriormente expuesta, afirma el señor Examinador que la persona versada en la materia puede aplicar las técnicas y métodos descritos en dichos documentos D1 y D2 para desarrollar una serie de secuencias aminoacídicas distintas y de este modo, alcanzar la presente invención de manera obvia.

En nuestro concepto, este enfoque evidencia una visión sumamente subjetiva de la patentabilidad de la presente invención pues, aun cuando el estado de la técnica **falla** completamente en sugerir el desarrollo de la presente invención, el señor Examinador supone que las habilidades del versado en la materia son suficientes para alcanzar el objeto reivindicado sin mayor esfuerzo.

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

De acuerdo con lo anterior, encontramos que el señor Examinador infiere que para un versado en la materia resulta completamente sencillo concebir a partir de sus conocimientos y prácticas habituales, cualquier cantidad de secuencias para dar origen a un anticuerpo y que este mantenga o logre una actividad farmacológica determinada.

Frente a tal apreciación consideramos pertinente comentar que aunque cualquier persona versada en la materia es en efecto capaz de dar origen a secuencias de aminoácidos al azar y combinarlas de alguna manera para constituir un anticuerpo, resulta imposible afirmar que el anticuerpo aquí reivindicado podría haberse alcanzado de manera obvia sin proporcionar un argumento debidamente sustentado que indique la manera en que se hubiese conseguido puntualmente un anticuerpo conformado por cada una de las secuencias (SEQ ID NO) reivindicadas.

En relación con esto, llamamos la atención sobre el hecho de que la ***caracterización estructural*** de los anticuerpos aquí reivindicados es el atributo que define la naturaleza y función biológica que los mismos ejecutan y que, en ausencia de sugerencias o motivación provenientes del estado de la técnica, la patentabilidad de la presente invención no se ve perjudicada por lo divulgado en los documentos D1 y D2.

En consecuencia, dado que el estado de la técnica carece de divulgaciones que anticipen o sugieran la ***caracterización estructural*** que da lugar a la presente invención, y más aún **aleja** al versado en la materia el desarrollo de la misma, solicitamos sea reconocido que los citados documentos D1 y D2 no representan soporte documental suficiente a la objeción del señor Examinador.

Dicho esto, solicitamos respetuosamente sea retirada la objeción que cuestiona el nivel inventivo de la presente invención en vista de las enseñanzas de las referencias en mención, las cuales carecen de enseñanzas que motiven el desarrollo de la misma y por tanto, fallan completamente en afectar la patentabilidad del mismo.

12

BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle 70 A No. 4 – 41
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 - 41

128577

13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0079788

Bogotá D.C., Julio 16 de 2015 - 16:34:08

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	715487861	16/07/2015	38.540.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
20	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	640.000.00
				$640.000.00

SON: **SEISCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-147904- -00003-0000

Fecha: 2015-09-29 15:56:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

128577

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0053675

Bogotá D.C., Mayo 13 de 2015 - 16:29:54

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	698966763	12/05/2015	34.228.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	160.000.00
				$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-147904- -00003-0000
Fecha 2015-09-29 15:56:15 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 20

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP5), en donde el anticuerpo potencia la actividad de Norrin y/o el señalamiento de Norrin/Fzd4 (Frizzled4), en donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMX$_1$, en donde X$_1$ es H o S (SEQ ID NO: 28), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos GX$_1$ISX$_2$X$_3$GX$_4$STYYADSVKG, en donde X$_1$ es A o G, X$_2$ es A o S, X$_3$ es P o S, X$_4$ es S o W (SEQ ID NO: 26), o SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos YYRYAPYRSLGMDV (SEQ ID NO: 23) o WIPQSYPFX1SYKSGFDY, en donde X$_1$ es A o R (SEQ ID NO: 24), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29) o RASQX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$YLA, en donde X$_1$ es A, G, S o V, X$_2$ es I o M, X$_3$ es F, G, S o Y, y X$_4$ es G, S o Y (SEQ ID NO: 30); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 31) o DASX$_1$X$_2$ES, en donde X$_1$ es S o T y X$_2$ es L o R (SEQ ID NO: 32); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYX$_1$YPFT, en donde X$_1$ es L o S (SEQ ID NO: 33).

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, el cual es un anticuerpo monoclonal.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, el cual es un anticuerpo humano, humanizado o quimérico.

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, el cual es un fragmento de anticuerpo que se une a LRP5.

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, el cual comprende además una o más secuencias marco de dominio variable de cadena pesada seleccionadas entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 34–37.

6. Un anticuerpo que comprende una secuencia VH de uno de SEQ ID NOs: 1 a 11 y una secuencia VL de uno de SEQ ID NOs: 12 a 22.

7. El anticuerpo de la reivindicación 1, el cual es un anticuerpo de IgG1 de longitud completa.

8. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 y un agente citotóxico.

9. Una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFASYKSGFDY (SEQ ID NO: 44), (d) HVRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQVMGYYLA (SEQ ID NO: 45); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 46); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

11. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 48), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAISSSGSSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 49), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos YYRYAPYRSLGMDV (SEQ ID NO: 23), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 31); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

12. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 7 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 18.

13. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 1 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 12.

14. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 48), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAISAPGSSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 50), (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos YYRYAPYRSLGMDV (SEQ ID NO: 23), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29); (e) HVR-L2 que comprende

la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 31); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

15. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 48), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAISSPGWSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 51), (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos YYRYAPYRSLGMDV (SEQ ID NO: 23), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 29); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 31); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

16. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 48), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos GGISSPGSSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 52), (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos YYRYAPYRSLGMDV (SEQ ID NO: 23), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 31); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYLYPFT (SEQ ID NO: 53).

17. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFASYKSGFDY (SEQ ID NO: 44), (d) HVRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 46); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

18. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFRSYKSGFDY (SEQ ID NO: 54), (d) HVRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 29); (e) HVR-L2 que comprende

la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 46); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

19. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFASYKSGFDY (SEQ ID NO: 44), (d) HVRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQSIYYYLA (SEQ ID NO: 55); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 46); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

20. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFASYKSGFDY (SEQ ID NO: 44), (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQVIYGYLA (SEQ ID NO: 56); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos DASTRES (SEQ ID NO: 57); y (f) HVR- que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

21. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFASYKSGFDY (SEQ ID NO: 44), (d) HVRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQGIFYYLA (SEQ ID NO: 58); (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos DASTLES (SEQ ID NO: 59); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

22. Un anticuerpo aislado que se une a LRP5, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 43), (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SRISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 27), (c) HVRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos WIPQSYPFASYKSGFDY (SEQ ID NO: 44), (d) HVRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQAIYSYLA (SEQ ID NO: 60); (e) HVR-L2 que comprende

la secuencia de aminoácidos DASSLES (SEQ ID NO: 46); y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQYYSYPFT (SEQ ID NO: 47).

23. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 2 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 13.

24. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 3 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 14.

25. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 4 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 15.

26. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 5 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 16.

27. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 6 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 17.

28. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 8 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 19.

29. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 20.

30. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 21.

31. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 22.

32. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 o 14 a 22 y un agente citotóxico.

33. Una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 o 14 a 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.

34. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 o 23 a 31 y un agente citotóxico.

35. Una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 o 23 a 31 y un portador farmacéuticamente aceptable.