



No. 10-123949- 00016-0000

Fecha: 2014-07-22 14:56:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2691

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **10-123.949**

Solicitud de patente a nombre de **CHUGAISEIYAKU KABUSHIKI
KAISHA**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta, cuya notificación fue presentada el pasado 6 de junio de 2014, de la sociedad **CHUGAISEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**, domiciliada en Tokyo, Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 3083 notificado por fijación en lista el 11 de marzo de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio, conformado por un total de 22 reivindicaciones, del cual se han eliminado las reivindicaciones 1-6, 13 y 23-30, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

2. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

1/20

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2.1 En lo que respecta a la falta de claridad de las reivindicaciones 1 a 6, ésta se ve superada por el hecho de que éstas ya se no contemplan en el nuevo pliego reivindicatorio.

2.2 Considerando la objeción hecha a las reivindicaciones 7 a 13, por el hecho de no mencionar las etapas que comprenden los métodos reclamados, se le informa a este Despacho que en las reivindicaciones 7 a 12, ahora las nuevas reivindicaciones 1 a 6, se han adicionado las etapas de (a) sustituir un aminoácido del CDR del anticuerpo con una histidina, o adicionar una histidina al CDR del mismo y adicionalmente, (b) determinar la mejora in-vivo de la farmacocinética del anticuerpo. Por último, en estas mismas reivindicaciones se adicionó la característica del incremento del valor del $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ con la sustitución y/o inserción de la histidina en el CDR del anticuerpo, en comparación al valor resultante de esa misma relación sin la presencia de la histidina. Dicha característica, que representa la novedad de la presente invención, significa el hallazgo de que la farmacocinética de los anticuerpos, cuya habilidad para enlazarse es dependiente del pH, se tiene que a un pH ácido (entre 4-6.5), dicha habilidad se ve reducida, mientras que a un pH cerca al neutro (6.7-10.0), se ve notablemente aumentada. La evidencia experimental de que en efecto se ha mejorado la farmacocinética del anticuerpo, se ve reflejada en los ejemplos 7 a 9 del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Es así como se considera que el efecto que se espera alcanzar mediante los métodos reivindicados, está debidamente descrito a partir de las características técnicas esenciales que permiten llegar al mismo.

Por otra parte, se le informa al señor Examinador que no se definió los CDRs o las secuencias de aminoácidos de la cadena liviana y pesada del anticuerpo, dado que el hacerlo, haría perder el significado de la invención a proteger, en vista de que ésta tiene como eje central, cualquier anticuerpo que presenta una farmacocinética mejorada, por tanto los CDRs no puede, ni deben ser especificados.

2.3 En las reivindicaciones 17-19, 21 y 32-35, se adicionó la etapa de determinar la mejora in-vivo de la farmacocinética del anticuerpo (ver capítulo descriptivo).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2.4 Las nuevas reivindicaciones 10-16, antes las reivindicaciones 17-31, reclaman los métodos para detectar anticuerpos con una farmacocinética mejorada y las nuevas reivindicaciones 17-22, antes las reivindicaciones 32-38, reportan métodos de cómo producir dichos anticuerpos.

2.5 Por último se le señala al presente Despacho que por el hecho de que el actual pliego reivindicatorio reclama exclusivamente métodos, éstos deben estar a su vez, exclusivamente definidos por la secuencia de etapas que éstos comprenden y por tanto, no se hace necesario, ni es obligación, definir la secuencia de aminoácidos del/los anticuerpo(s) involucrado(s).

A partir de las anteriores modificaciones y argumentos dados en esta sección, se considera que se ha atendido a cada una de las objeciones impuestas por este Despacho y por tanto, se supera cada una de ellas, cumpliendo a su vez con el requisito de claridad.

3. Observaciones con respecto a la falta de Novedad

De acuerdo al artículo 16 de la Dec. 486, se determina:

***Artículo 16:** Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.*

“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

De acuerdo a lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que las reivindicaciones 7 y 20 y sus dependientes, se ven afectadas por falta de novedad, en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, respectivamente. Ante lo anterior, se presentan a continuación los siguientes argumentos.

Teniendo presente que las reivindicaciones objetadas, definen ahora los pasos mediante los cuales es posible la mejora de la farmacocinética de los anticuerpos, se tiene que tanto D1 como D2, no mencionan ni sugieren enseñanza alguna en dicho respecto, por tanto, las reivindicaciones 7 y 20, ahora las reivindicaciones 1 y 13 y sus dependientes, son novedosas frente al estado previo de la técnica.

4. Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo

De acuerdo a lo establecido por el artículo 18 de la Comunidad Andina, se tiene que:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Con base en los fundamentos de la acción oficial pendiente, se tiene que las reivindicaciones 1 y 32, ésta última ahora la reivindicación 17, carecen de nivel inventivo, en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. En dicho respecto, mi representada manifiesta su desacuerdo con los siguientes argumentos que desvirtuarán dicha afirmación.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

En primera medida, se le informa a este Despacho que la objeción hecha a la reivindicación 1, se da por superada en vista de que dicha reivindicación ya no hace parte del alcance del actual pliego reivindicatorio.

En lo que respecta a la reivindicación 32, ahora la reivindicación 17, se tiene que ésta y sus reivindicaciones dependientes, 18-22, comprenden los pasos de cómo determinar la farmacocinética mejorada de los anticuerpos in-vivo, ante lo cual ni D1 ni D2, ni la combinación de los mismos, hace mención o realizan alguna sugerencia al respecto, tal y como se había mencionado en la sección anterior, por tanto, para una persona del oficio versada en la materia y a partir de lo divulgado en dichos documentos, no tendría forma de cómo llegar a dichos pasos característicos de la presente invención.

Con base en lo anterior, se demuestra que la reivindicación 17 y sus dependientes sí poseen altura inventiva sobre el estado previo de la técnica.

5. Concesión de Solicitudes Equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Japón: JP4954326 (B2) y JP4961501 (B2) y Marruecos: MA32754 (B1).

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

6. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de

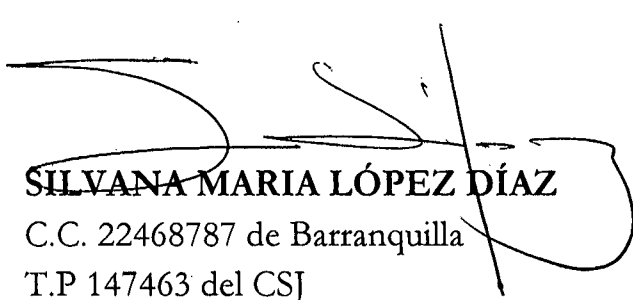
Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 - el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22468787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

6

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

7

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 22 reivindicación

7

X

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar in-vivo la farmacocinética de un anticuerpo utilizado como una composición farmacéutica, en donde dicho método comprende la etapa (a) sustituir al menos un aminoácido de un CDR del anticuerpo con histidina, o insertar al menos una histidina en el CDR del anticuerpo, y (b) determinar que la farmacocinética del anticuerpo haya mejorado in-vivo, en donde la sustitución o la inserción de la histidina, incrementa el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ al compararlo con el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$, antes de la sustitución o inserción de la histidina, en donde dicho valor $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ es definido como la relación del KD para el antígeno a un pH de 5.8 y un KD para el antígeno a un pH de 7.4.

2. Un método para incrementar in-vivo la cantidad de veces de enlaces de antígenos para un anticuerpo utilizado como una formulación farmacéutica, donde dicho método comprende la etapa (a) sustituir al menos un aminoácido de un CDR del anticuerpo con histidina, o insertar al menos una histidina en el CDR del anticuerpo, y (b) determinar el incremento in-vivo, el número de veces de enlace de antígenos para anticuerpos, en donde la sustitución o la inserción de la histidina, incrementa el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ al compararlo con el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$, antes de la sustitución o inserción de la histidina, en donde dicho valor $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ es definido como la relación del KD para el antígeno a un pH de 5.8 y un KD para el antígeno a un pH de 7.4.

3. Un método para incrementar in-vivo el número de antígenos que se pueden enlazar por anticuerpo utilizado como una formulación farmacéutica, donde dicho método comprende la etapa (a) sustituir al menos un aminoácido de un CDR del anticuerpo con histidina, o insertar al menos una histidina en el CDR del anticuerpo, y (b) determinar el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar por anticuerpos, en donde la sustitución o la inserción de la histidina, incrementa el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ al compararlo con el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$, antes de la sustitución o inserción de la histidina, en donde dicho valor $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ es definido como la relación del KD para el antígeno a un pH de 5.8 y un KD para el antígeno a un pH de 7.4.

4. Un método para modificar un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica para disociar in-vivo un antígeno dentro de una célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente, en donde dicho método comprende la etapa (a) sustituir al menos un aminoácido de un CDR del anticuerpo con histidina, o insertar al menos una histidina en el CDR del anticuerpo, y (b) determinar la disociación in-vivo de un antígeno dentro de una célula del anticuerpo enlazado extracelularmente, en donde la sustitución o la inserción de la histidina, incrementa el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ al compararlo con el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$, antes de la sustitución o inserción de la histidina, en donde dicho valor $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ es definido como la relación del KD para el antígeno a un pH de 5.8 y un KD para el antígeno a un pH de 7.4.

5. Un método para modificar un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica para liberar in-vivo el anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en una forma libre de antígeno hacia el exterior de la célula, en donde dicho método comprende la etapa (a) sustituir al menos un

aminácido de un CDR del anticuerpo con histidina, o insertar al menos una histidina en el CDR del anticuerpo, y (b) determinar la liberación in-vivo del anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en una forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula, en donde la sustitución o la inserción de la histidina, incrementa el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ al compararlo con el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$, antes de la sustitución o inserción de la histidina, en donde dicho valor $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ es definido como la relación del KD para el antígeno a un pH de 5.8 y un KD para el antígeno a un pH de 7.4.

6. Un método para incrementar in-vivo la habilidad de un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica para eliminar un antígeno en el plasma, en donde dicho método comprende la etapa (a) sustituir al menos un aminácido de un CDR del anticuerpo con histidina, o insertar al menos una histidina en el CDR del anticuerpo, y (b) determinar el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar el antígeno en el plasma, en donde la sustitución o la inserción de la histidina, incrementa el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ al compararlo con el valor de $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$, antes de la sustitución o inserción de la histidina, en donde dicho valor $KD(pH\ 5.8)/KD(pH\ 7.4)$ es definido como la relación del KD para el antígeno a un pH de 5.8 y un KD para el antígeno a un pH de 7.4.

7. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo tiene actividad antagonista.

8. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo se enlaza a la membrana del antígeno o a un antígeno soluble.

9. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo enlaza a cualquiera de los antígenos que se seleccionan de: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-31, IL-23, IL-2receptor, IL-6 receptor, receptor OSM, gp130, IL-5 receptor, CD40, CD4, Fas, osteopontin, CRTH2, CD26, PDGF-D, CD20, factor quimiotáctico monocítico, CD23, TNF- α , HMGB-1, α 4integrina, ICAM-1, CCR2, CD11a, CD3, IFN γ , BLyS, HLA-DR, TGF- β , CD52 e IL-31 receptor.

10. Un método para detectar un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, que comprende los siguientes pasos:

- (a) determinar la actividad de enlace del antígeno a un anticuerpo a un pH: 6.7 y pH: 10.0;
- (b) determinar la actividad de enlace de antígeno de un anticuerpo a un pH: 4 y pH: 6.5;
- (c) seleccionar un anticuerpo cuya actividad de enlace de antígeno a un pH de 6.7 a pH: 10.0, sea mayor a la actividad de enlace de antígeno a un pH: 4 a pH: 6.5; y
- (d) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo;
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;

- (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
- (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

11. El método de detección de la reivindicación 10, que comprende el paso de seleccionar un anticuerpo cuya actividad de enlace a un antígeno a un pH de 6,7 a un pH: 10.0 es el doble o más de la actividad de enlace al antígeno a un pH de 4.0 a un pH 6.5.

12. Un método para detectar un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- (a) enlazar un anticuerpo a un antígeno bajo una condición de pH: 6.7 a un pH: 10.0;
- (b) colocar el anticuerpo que enlaza al antígeno de (a) bajo una condición de pH: 4.0 a un pH: 6.5;
- (c) obtener un anticuerpo que se disocia bajo una condición de pH: 4.0 a un pH: 6.5; y
- (d) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo

- (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;
- (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
- (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

13. Un método para detectar un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, en donde la actividad de enlace del anticuerpo a un pH: 6.7 a un pH: 10.0 es mayor que a un pH: 4 a un pH: 6.5, que comprende las etapas de:

- (a) enlazar un anticuerpo a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición de pH: 6.5 a pH: 10.0;
- (b) eluir el anticuerpo que se había enlazado a la columna a un pH: 7 a un pH: 10.0 de la columna, bajo una condición de pH: 4 a pH: 6.5;
- (c) recolectar el anticuerpo eluido; y
- (d) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;

- (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
- (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

14. Un método para detectar un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, en donde la actividad de enlace del anticuerpo a un pH: 6.7 a un pH: 10.0 es mayor que a un pH: 4.0 a pH: 6.5, que comprenden las etapas de:

- (a) enlazar una biblioteca de anticuerpos a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición de pH: 6.7 a pH: 10.0;
- (b) eluir un anticuerpo de la columna bajo una condición de pH: 4.0 a pH: 6.5;
- (c) amplificar el gen que codifica el anticuerpo eluido; y
- (d) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;
 - (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o

(vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

15. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde al menos uno o más aminoácidos del anticuerpo han sido sustituidos con histidina, o al menos una histidina ha sido insertada en el anticuerpo.

16. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde el anticuerpo enlaza a cualquiera de los antígenos que se seleccionan de: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-31, IL-23, IL-2 receptor, IL-6 receptor, receptor OSM, gp130, IL-5 receptor, CD40, CD4, Fas, osteopontin, CRTH2, CD26, PDGF-D, CD20, factor quimiotáctico monocítico, CD23, TNF- α , HMGB-1, α 4integrina, ICAM-1, CCR2, CD11a, CD3, IFN γ , BLYS, HLA-DR, TGF- β , CD52 e IL-31 receptor.

17. Un método para producir un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- (a) determinar la actividad de enlace de antígeno de un anticuerpo a un pH: 6.7 a pH: 10.0;
- (b) determinar la actividad de enlace de antígeno de un anticuerpo a un pH: 4.0 a pH: 6.5;
- (c) seleccionar el anticuerpo cuya actividad de enlace de antígeno a un pH: 6,7 a pH: 10.0 es mayor que a un pH: 4.0 a pH: 6.5;
- (d) obtener el gen que codifica el anticuerpo seleccionado en (c);
- (e) introducir un vector que comprende el gen obtenido en (d) en una célula hospedadora;

- (f) recuperar el anticuerpo del cultivo de la célula hospedadora en donde el vector de (e) es introducido; y
- (g) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;
 - (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
 - (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

18. Un método para producir un anticuerpo utilizado como una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

- (a) enlazar el anticuerpo a un antígeno a un pH: 6.7 a pH: 10.0;
- (b) permitir que el anticuerpo se enlace a un antígeno de (a) para mantenerse a una condición de pH: 4.0 a pH: 6.5;
- (c) Coleccionar el anticuerpo que se disocia bajo una condición de pH: 4.0 a pH: 6.5;
- (d) obtener el gen que codifica el anticuerpo seleccionado en (c);
- (e) introducir un vector que comprende el gen obtenido en (d) en una célula hospedadora;

- (f) recuperar el anticuerpo del cultivo de la célula hospedadora en donde el vector de (e) es introducido; y
- (g) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;
 - (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
 - (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

19. Un método para producir un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, en donde la actividad de enlace del anticuerpo a un pH: 6.7 a pH: 10.0 es mayor que a un pH: 4.0 a pH: 6.5, que comprende las etapas de:

- (a) enlazar un anticuerpo a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición de pH: 6.7 a pH: 10.0;
- (b) eluir el anticuerpo que está enlazado a la columna, a un pH: 6.7 a pH: 10.0 de la columna a una condición de pH: 4.0 a pH: 6.5.
- (c) recolectar el anticuerpo eluido;
- (d) obtener el gen que codifica el anticuerpo obtenido en (c);

- (e) introducir un vector que comprende el gen obtenido en (d) en una célula hospedadora;
- (f) recuperar el anticuerpo del cultivo de la célula hospedadora en donde el vector de (e) es introducido; y
- (g) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;
 - (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
 - (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

20. Un método para producir un anticuerpo utilizado como composición farmacéutica, en donde la actividad de enlace del anticuerpo a un pH: 6.7 a pH: 10.0 es mayor que a un pH: 4.0 a pH: 6.5, que comprende las etapas de:

- (a) enlazar una biblioteca de anticuerpos a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición de pH: 6.7 a pH: 10.0;
- (b) eluir el anticuerpo de la columna bajo una condición de pH: 4.0 a pH: 6.5;
- (c) amplificar el gen que codifica el anticuerpo eluido;

- (d) recolectar el anticuerpo eluido;
- (e) obtener el gen que codifica el anticuerpo recolectado en (d);
- (f) introducir un vector que comprende el gen obtenido en (d) en una célula hospedadora; y
- (g) determinar cualquiera de las siguientes:
 - (i) la farmacocinética mejorada in-vivo del anticuerpo;
 - (ii) el incremento in-vivo del número de veces de enlace del antígeno al anticuerpo;
 - (iii) el incremento in-vivo del número de antígenos que se pueden enlazar a un anticuerpo
 - (iv) la disociación in-vivo del antígeno dentro de la célula de un anticuerpo enlazado extracelularmente;
 - (v) la liberación in-vivo de un anticuerpo que ha sido enlazado a un antígeno e internalizado en una célula, en forma libre de antígenos hacia el exterior de la célula; o
 - (vi) el incremento in-vivo de la habilidad del anticuerpo para eliminar un antígeno en el plasma.

21. El método de producción de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, que además comprende la etapa de sustituir al menos un aminoácido del anticuerpo con una histidina, o insertar al menos una histidina en el anticuerpo.

22. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en donde el anticuerpo enlaza a cualquiera de los antígenos que se seleccionan de: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-31, IL-23, IL-2 receptor, IL-6 receptor, receptor OSM, gp130, IL-5 receptor, CD40, CD4, Fas, osteopontin, CRTH2, CD26, PDGF-D, CD20, factor quimiotáctico monocítico,

CD23, TNF- α , HMGB-1, α 4integrina, ICAM-1, CCR2, CD11a, CD3, IFN γ , BLyS, HLA-DR, TGF- β , CD52 e IL-31 receptor.