



No. 11-064204- -00004-0000

Fecha: 2012-09-04 15:58:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14

AS. 116.576

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

GENENTECH, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
US	1 DNA Way, CA 94080	South San Francisco
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

80.410.337

57492

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad
Calle 70 A #4-41	Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	No. Fax
	742-2200
	Número telefónico
	744-2200

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4.	Datos del trámite
	Corrección:
	Expediente No. 11 064.204
	Aparece
	Debe ser
	Modificación:
	☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.
	☐ Modificación al capítulo descriptivo.
	☐ Modificación al resumen.
	☐ Modificación a los dibujos.
	☐ Modificación al solicitante.

5.	Anexos
	☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
	☐ Poder, si fuere el caso.
	☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
	☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

AS. 116.576³

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0081270
		Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 17:03:39

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	447734755	08/08/2012	35.011,000.00	

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		120.000.00	120.000.00	
				\$120.000.00	
			=====		

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

Responsable _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-064204-00004-0000
Fecha: 2012-09-04 15:58:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido aislado de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde:

- (a) la secuencia HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH (SEQ ID NO: 1);
- (b) la secuencia HVR-H2 es AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO: 2);
- (c) la secuencia HVR-H3 es RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3);

en donde además: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S.

2. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T.

3. El polipéptido de la reivindicación 1, que comprende además secuencias marco de región variable de cadena pesada yuxtapuestas entre las HVRs de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4).

4. El polipéptido de la reivindicación 3, en donde las secuencias marco se derivan de secuencias humanas de estructura de consenso.

5. El polipéptido de la reivindicación 4, en donde las secuencias marco son estructuras de consenso del subgrupo III de VH.

6. El polipéptido de la reivindicación 5, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

- HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 4)
- HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 5)
- HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 6)
- HC-FR4 es WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 7).

7. El polipéptido aislado de cadena pesada de la reivindicación 1, en combinación con una cadena ligera de región variable que comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde:

- (a) la secuencia HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO: 8);
- (b) la secuencia HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S (SEQ ID NO: 9);
- (c) la secuencia HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (SEQ ID NO: 10);

en donde además: X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F o S; X₁₂ es L, Y, F o W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅ es A, W, R, P o T.

8. El polipéptido de la reivindicación 7, en donde X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A.

9. El polipéptido de la reivindicación 7, que comprende además secuencias marco de cadena ligera de región variable yuxtapuestas entre las HVRs de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

10. El polipéptido de la reivindicación 9, en donde las secuencias marco se derivan de secuencias humanas de estructura de consenso.

11. El polipéptido de la reivindicación 10, en donde las secuencias marco son la estructura de consenso kappa I de VL.

12. El polipéptido de la reivindicación 11, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTC (SEQ ID NO: 11)

LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 12)

LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 13)

LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 14).

13. Un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o fragmento de enlace al antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera en donde:

(a) la cadena pesada comprende una HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde además:

(i) la secuencia HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH (SEQ ID NO: 1)

(ii) la secuencia HVR-H2 es AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO: 2)

(iii) la secuencia HVR-H3 es RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3) y

(b) la cadena ligera comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde además:

(iv) la secuencia HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO: 8);

(v) la secuencia HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S (SEQ ID NO: 9);

(vi) la secuencia HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (SEQ ID NO: 10);

en donde: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S; X₄ puede ser D o V; X₅ puede ser V o I; X₆ puede ser S o N; X₇ puede ser A o F; X₈ puede ser V o L; X₉ puede ser F o T; X₁₀ puede ser Y o A; X₁₁ puede ser Y, G, F o S; X₁₂ puede ser L, Y, F o W; X₁₃ puede ser Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ puede ser H, V, P, T o I; X₁₅ puede ser A, W, R, P o T.

14. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 13, en donde X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T.

15. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 13, en donde X₄ = D; X₅ = V; X₆ = S; X₇ = A; y X₈ = V; X₉ = F; y X₁₀ = Y; X₁₁ = Y; X₁₂ = L; X₁₃ = Y; X₁₄ = H; y X₁₅ = A.

16. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 13, en donde X₁ = D; X₂ = S y X₃ = T, X₄ = D; X₅ = V; X₆ = S; X₇ = A, y X₈ = V; X₉ = F; y X₁₀ = Y; X₁₁ = Y; X₁₂ = L; X₁₃ = Y; X₁₄ = H y X₁₅ = A.

17. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, que comprende además:

(a) secuencias marco de cadena pesada de región variable yuxtapuestas entre las HVRs de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) y

(b) secuencias marco de cadena ligera de región variable yuxtapuestas entre las HVRs de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

18. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 17, en donde las secuencias marco se derivan de secuencias humanas de estructura de

consenso.

19. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 18, en donde las secuencias marco de cadena pesada de región variable son la estructura de consenso del subgrupo III de VH.

20. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 19, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 4)

HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 5)

HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 6)

HC-FR4 es WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 7).

21. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 18, en donde las secuencias marco de cadena ligera de región variable son la estructura de consenso kappa I de VL.

22. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 21, en donde una o más de las secuencias marco es la siguiente:

LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 11)

LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 12)

LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 13)

LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 14).

23. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 18, en donde:

(a) las secuencias marco de cadena pesada variable son las siguientes:

(i) HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 4);

(ii) HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 5);

(iii) HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 6);

(iv) HC-FR4 es WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 7); y

(b) las secuencias marco de cadena ligera variable son las siguientes:

(i) LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 11);

(ii) LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 12);

(iii) LC-FR3 es GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 13);

(iv) LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 14).

24. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 23, que comprende además una región constante humana.

25. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 24, en donde la región constante se selecciona del grupo que consiste de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

26. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 25, en donde la región constante es IgG1.

27. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 23, que comprende además una región constante murina.

28. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la región constante se selecciona del grupo que consiste de IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3.

29. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 28, en donde la región constante es IgG2A.

30. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de las reivindicaciones 25 ó 28 que tiene una función efectora reducida o mínima.

31. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 30, en donde la mínima función efectora resulta de una mutación de Fc no efectora.

32. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 31, en donde la mutación de Fc no efectora es N297A.

33. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 31, en donde la mutación de Fc no efectora es D265A/N297A.

34. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 30, en donde la mínima función efectora resulta de la aglicosilación.

35. Un anticuerpo o fragmento de enlace al anticuerpo que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende una secuencia HVR-H1, HVR-H2 y una HVR-H3 que tiene una identidad de secuencia total de al menos 85% para GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 16) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3), respectivamente, y

(b) la cadena ligera comprende una secuencia HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 que tiene una identidad de secuencia total de al menos 85% para RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 17), SASFLYS (SEQ ID NO: 18) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19), respectivamente.

36. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 35, en donde la identidad de secuencia es de al menos 90%.

37. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 36, que comprende además:

(a) secuencias marco de cadena pesada de región variable (VH) yuxtapuestas entre las HVRs de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4); y

(b) secuencias marco de cadena ligera de región variable (VL) yuxtapuestas entre las HVRs de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

38. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 37, que comprende además una región de estructura VH y VL derivada de una secuencia humana de consenso.

39. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 38, en donde la secuencia marco VH se deriva de la secuencia del subgrupo Kabat I, II o III.

40. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 39, en

donde la secuencia marco VH es una secuencia marco de consenso del subgrupo Kabat III.

41. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 40, en donde las secuencias marco VH son las siguientes:

HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 4)

HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 5)

HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 6)

HC-FR4 es WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 7).

42. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 38, en donde la secuencia marco VL se deriva de una secuencia del subgrupo I, II, III o IV Kabat kappa.

43. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde la secuencia marco VL es una secuencia marco de consenso kappa I Kabat.

44. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 43, en donde las secuencias marco VL son las siguientes:

LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 11)

LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 12)

LC-FR3 es GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 13)

LC-FR4 es FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 14).

45. Un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o fragmento de enlace al antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la secuencia de cadena pesada tiene una identidad de secuencia de al menos 85% para la secuencia de cadena pesada:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVK
GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 20); y

(b) la secuencia de cadena ligera tiene una identidad de secuencia de al menos 85% para la secuencia de cadena ligera:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGS
 GTDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21).

46. El anticuerpo o fragmento de enlace al antígeno de la reivindicación 45, en donde la identidad de secuencia es de al menos 90%.

47. Un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o fragmento de enlace al antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende la secuencia:
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVK
 GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSA (SEQ ID NO: 20); y

(b) la cadena ligera comprende la secuencia:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGS
 GTDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21).

48. Una composición que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de enlace al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 47 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

49. Un ácido nucleico aislado que codifica para el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

50. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia variable de cadena ligera o de cadena pesada de un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de enlace al antígeno, en donde:

(a) la cadena pesada comprende además una secuencia HVR-H1, HVR-H2 y una HVR-H3 que tiene una identidad de secuencia de al menos 85% para GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 16) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO:

3), respectivamente, o

(b) la cadena ligera comprende además una secuencia HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 que tiene una identidad de secuencia de al menos 85% para RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 17), SASFLYS (SEQ ID NO: 18) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19), respectivamente.

51. El ácido nucleico de la reivindicación 50, en donde la identidad de secuencia es de 90%.

52. El ácido nucleico de la reivindicación 50, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 comprende además una región de estructura VL y una VH derivadas de una secuencia humana de consenso.

53. El ácido nucleico de la reivindicación 52, en donde la secuencia VH se deriva de una secuencia del subgrupo Kabat I, II o III.

54. El ácido nucleico de la reivindicación 52, en donde la secuencia VL se deriva de una secuencia del subgrupo kappa I, II, III o IV Kabat.

55. El ácido nucleico de la reivindicación 50, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región constante derivada de un anticuerpo murino.

56. El ácido nucleico de la reivindicación 50, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región constante derivada de un anticuerpo humano.

57. El ácido nucleico de la reivindicación 56, en donde la región constante es IgG1.

58. El ácido nucleico de la reivindicación 57, que tiene una función efectora reducida o mínima.

59. El ácido nucleico de la reivindicación 58, en donde la mínima función efectora resulta de una mutación de Fc no efectora.

60. El ácido nucleico de la reivindicación 59, en donde la mutación de Fc

no efectora es N297A.

61. Un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 49 a 60.

62. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 61.

63. La célula huésped de la reivindicación 62 que es eucariótica.

64. La célula huésped de la reivindicación 63 que es de mamífero.

65. La célula huésped de la reivindicación 64, que es una célula de ovario de hámster Chino (CHO).

66. La célula huésped de la reivindicación 62, que es procariótica.

67. La célula huésped de la reivindicación 66 que es de E. coli.

68. Un proceso para producir un anticuerpo anti-PD-L1 que comprende cultivar la célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 62 a 67 bajo condiciones adecuadas para la expresión del vector que codifica para el anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de enlace al antígeno, y recuperar el anticuerpo o fragmento.

69. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 48 y al menos una molécula de BNCA.

70. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 48 y al menos un agente quimioterapéutico.

71. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el agente quimioterapéutico es gemcitabina.

72. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 48 y al menos un agonista para una molécula co-estimuladora positiva.

73. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 72, que comprende además un antagonista de BMCA.

74. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 48 y al menos un antibiótico.

75. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 74, en donde el antibiótico es un agente antiviral.

76. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 75, en donde el agente antiviral es un inhibidor de transcriptasa inversa.

77. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el inhibidor de transcriptasa inversa es un inhibidor de polimerasa.

78. El artículo de manufactura de acuerdo con la reivindicación 75, en donde el agente antiviral es un inhibidor de proteasa.

79. Un artículo de manufactura que comprende la composición de la reivindicación 48 y al menos una vacuna.

80. Un método para mejorar la función de las células T que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 48 a una célula T disfuncional.