

c1

As. 117.958

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130832- -00007-0000

Fecha: 2013-11-13 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **11-130832**- solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título **ANTICUERPOS ANTI-HER**

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 número 15171 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 20 de Agosto de 2013.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por veintiún (21) reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjuntamos el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Claridad

En lo que se refiere a las objeciones de claridad emitidas por el señor Examinador, nos permitimos incluir lo siguiente:

1) La reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de caracterizar el anticuerpo objeto de la invención en términos de sus seis HVRs, tal como se indicaba en la anterior reivindicación 11. De esta manera, la reivindicación en mención establece:

1. Un anticuerpo multiespecífico que comprende un dominio de unión al antígeno que se une específicamente a EGFR y a HER3, en donde el anticuerpo comprende:

(a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de LSGDWIH (SEQ ID NO: 48);

(b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de VGEISAAGGYTD (SEQ ID NO: 51); y

(c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARESRVSFEEAMDY (SEQ ID NO: 53);

y

(d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de NIATDVA (SEQ ID NO: 55);

(e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASF (SEQ ID NO: 56); y

(f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEPEPYT (SEQ ID NO: 57).

Por tanto, damos por superada la objeción al respecto.

2) Teniendo en cuenta que el anticuerpo objeto de la presente invención ha sido debidamente caracterizado mediante su conformación estructural (secuencias de HVRs), las expresiones objetadas por el señor Examinador se constituyen como características funcionales que permiten la comprensión adicional de la invención, y definen debidamente el alcance de la misma.

Así las cosas, dichas características funcionales no pretenden definir la estructura del anticuerpo, sino que proporcionan una caracterización adicional que es requerida para la debida comprensión de la presente invención. Por tal motivo, solicitamos la aceptación del nuevo pliego reivindicatorio.

- 3) Las reivindicaciones 12 y 20 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio en respuesta a la objeción del señor Examinador.
- 4) Teniendo en cuenta que el nuevo pliego reivindicatorio define debidamente el anticuerpo en términos de sus seis secuencias de HVRs, damos por superada la objeción relacionada con la caracterización del mismo.
- 5) La anterior reivindicación 23, relacionada con un método de producción del anticuerpo de la invención, ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, y por tanto, damos por superada la objeción de su Despacho.
- 6) Al tener en cuenta que el anticuerpo objeto de la presente invención se encuentra debidamente caracterizado por su estructura no encontramos justificación alguna para proporcionar una caracterización adicional de la formulación farmacéutica que comprende dicho anticuerpo, toda vez que el aspecto esencial que define dicha formulación es la presencia del anticuerpo. De esta manera, consideramos que la formulación farmacéutica revelada por la nueva reivindicación 21 se encuentra definida mediante sus características esenciales.
- 7) La anterior reivindicación 17, relacionada con una molécula de ácido nucleico, ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, y por tanto, damos por superada la objeción de su Despacho.
- 8) La anterior reivindicación 18, relacionada con una célula huésped, ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, y por tanto, damos por superada la objeción de su Despacho.
- 9) De manera similar a lo expuesto para el caso de la formulación farmacéutica, consideramos que la nueva reivindicación 20 comprende la totalidad de

4

características esenciales que definen el inmunoconjugado objeto de la invención. Así las cosas, la descripción se constituye como una guía suficiente que guía al versado en la materia a la combinación del anticuerpo de la invención con un agente citotóxico (de naturaleza variada) con el fin de preparar un inmunoconjugado (Ver páginas 64 a 73 de la respectiva publicación PCT), lo cual es suficiente para proceder a la preparación de dicho agente. Así por ejemplo, referimos al señor Examinador al siguiente fragmento:

"Inmunoconjugados

La invención también proporciona inmunoconjugados (mencionados en forma intercambiable como "conjugados de anticuerpo-fármaco" o "ADCs") que comprenden un anticuerpo conjugado con uno o más agentes citotóxicos, tal como un agente quimioterapéutico, un fármaco, un agente inhibidor del crecimiento, una toxina (por ejemplo, una toxina proteica, una toxina enzimáticamente activa de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de las mismas), o un isótopo radioactivo, tal como At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² e isótopos radioactivos de Lu (o sea, un radioconjugado).

En determinadas modalidades, un inmunoconjugado comprende un anticuerpo y un agente quimioterapéutico u otra toxina. Agentes quimioterapéuticos útiles en la generación de inmunoconjugados se describen aquí (por ejemplo, más arriba). Las toxinas enzimáticamente activas y fragmentos de las mismas que pueden usarse incluyen cadena A de difteria, fragmentos activos que no se unen de toxina de difteria, cadena A de exotoxina (de Pseudomonas aeruginosa), cadena A de ricina, cadena A de abrina, cadena A de modeccina, alfa-sarcina, proteínas de Aleurites fordii, proteínas de diantina, proteínas de Phytolaca americana (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de Momordica charantia, curcina, crotina, inhibidor de Saponaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y los tricotecenos. Véase, por ejemplo, la patente WO 93/21232 publicada el 28 de octubre de 1993. Hay disponibles una variedad de radionúclidos para la producción de anticuerpos radioconjugados. Los ejemplos incluyen ²¹²Bi, ¹³¹I, ¹³¹In, ⁹⁰Y, y ¹⁸⁶Re. Los conjugados de anticuerpo y agente citotóxico se preparan

usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales tales como 3-(2-piridilditio)propionato de N-succinimidilo (SPDP), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tal como adipimidato de dimetilo HCl), ésteres activos (tal como suberato de disuccinimidilo), aldehídos (tal como glutaraldehído), bis-azido compuestos (tal como bis(p-azidobenzoil)hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (tal como bis-(p-diazoniobenzoil)etilendiamina), diisocianatos (tal como 2,6-diisocianato de tolueno) y compuestos de bis-flúor activo (tal como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno). Por ejemplo, una inmunotoxina de ricina puede prepararse como se describe en Vitetta et al., Science, 238: 1098 (1987). El ácido 1-isotiocianatobencil-3-metildietilen-triaminopentaacético (MX-DTPA) marcado con carbono-14 es un ejemplo de agente quelante para la conjugación del radionucleótido al anticuerpo. Véase la patente WO 94/11026.

También están contemplados aquí los conjugados de un anticuerpo y una o más toxinas de molécula pequeña, tales como una calicheamicina, maitansinoides, dolastatinas, aurostatinas, un tricoteceno y CC1065, y los derivados de estas toxinas que tienen actividad de toxina."

De esta manera, el sustento requerido por el señor Examinador se encuentra debidamente consignado en la descripción, y no debe ser confundido con la inclusión de agentes probados (es decir, de ejemplos), puesto que en concordancia con el artículo 30 de la Decisión 486, la descripción (en su totalidad) debe soportar la materia divulgada por el pliego reivindicatorio.

En consecuencia solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Descripción

Nos permitimos mostrar nuestro desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador, según la cual la descripción no cuenta con el sustento requerido para la materia revelada, puesto que la misma, en diferentes apartes, tales como las páginas 32, línea 30 a página 33, línea 3; página 10, líneas 23-37, página 11, línea 18 y página

6

34, líneas 29-32, y página 5, líneas 3-7; página 4, líneas 21-23 y página 36, líneas 18-34, y en los ejemplos 5, 7 y 9, ilustra los diversos anticuerpos de interés. Sin embargo, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, la presente invención se ha limitado a revelar el anticuerpo ejemplificado DL11f, y por tanto, damos por superada la objeción emitida por su Despacho.

Novedad y nivel inventivo

Como fue discutido con anterioridad, la nueva reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de revelar un anticuerpo multiespecífico que comprende un dominio de unión al antígeno que se une específicamente a por lo menos dos receptores HER diferentes - los cuales particularmente corresponden a EGFR y a HER3- que se caracteriza por presentar la siguiente configuración estructural:

- (a) HVR-H1: LSGDWIH (SEQ ID NO: 48),
- (b) HVR-H2: VGEISAAGGYTD (SEQ ID NO: 51),
- (c) HVR-H3: ARESRVSFEEAMDY (SEQ ID NO: 53),
- (d) HVR-L1: NIATDVA (SEQ ID NO: 55),
- (e) HVR-L2: SASF (SEQ ID NO: 56), y
- (f) HVR-L3: SEPEPYT (SEQ ID NO: 57).

De esta manera, la conformación estructural particular que caracteriza al presente anticuerpo le confiere propiedades superiores en comparación con los anticuerpos multiespecíficos tradicionales que presentan múltiples dominios de unión al antígeno (normalmente dos, como se discute en el caso de D1) con diferentes especificidades de unión, las cuales se discuten más adelante.

De esta manera, al tener en cuenta las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, y tal como fue aceptado por el señor Examinador, la referencia citada **D1 (WO2006/091209)** centra sus enseñanzas en un agente de unión biespecífico que particularmente se une a EGFR y ErbB3 (HER3), el cual comprende una región scFv separada para cada especificidad -denominadas scFv C225 para EGFR y scFv A5 para ErbB3- que presenta secuencias de HVRs diferentes a las reveladas por la

X

presente invención, y por tanto, es **estructuralmente diferente** al anticuerpo acá reivindicado. De esta manera, a diferencia de la presente invención D1 revela:

- (i) un agente de unión que presenta biespecificidad debido a la presencia de **dominios de unión al antígeno diferentes, y separados, para la especificidad de cada antígeno**, mientras que la presente invención revela un anticuerpo con un **único dominio de unión al antígeno**; y
- (ii) secuencias de HVR que difieren completamente de las reveladas por la presente invención.

En consecuencia, lo anteriormente expuesto confiere novedad a la presente invención.

Ahora bien, notamos que el señor Examinador ignoró por completo la diferencia (i), y únicamente tuvo en consideración la diferencia (ii). Así las cosas, una vez aceptada la diferencia en mención, notamos que el señor Examinador estableció lo siguiente en relación con D1:

“El efecto que logra incluir estas secuencias de las 6 CDRs es la unión a EGFR y HER3.”

“Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaban anticuerpos multiespecíficos que comprenden un dominio de unión al antígeno que se una a EGFR y HER3, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, generar líneas celulares para obtener más anticuerpos con la misma actividad. Por lo cual se considera obvia.”

Partiendo de dicha afirmación, consideramos que el señor Examinador emitió su concepto sin tener en consideración que son precisamente dichas secuencias de HVR las que caracterizan a cada anticuerpo, y por tanto, son las que definen la unión del mismo a un antígeno puntual, la afinidad de tal unión y los efectos desencadenados de dicha unión. Por tanto, es pertinente hacer claridad en el hecho de que son las secuencias reivindicadas las que permiten que el anticuerpo objeto de la presente

invención se diferencie del arte previo, no solo estructuralmente, sino por los efectos superiores que derivan de dicha conformación.

En este sentido, consideramos pertinente llamar la atención del señor Examinador sobre la información revelada por el ejemplo 19 de la descripción, el cual resumimos a continuación:

Primer ensayo

Propósito: Determinación de la toxicidad relativa de DL11f (invención) y cetuximab.

Procedimiento: Monos cinomolgos tratados de la siguiente manera una vez a la semana durante seis semanas:

Grupo 1: Cetuximab 25 mg/kg;

Grupo 2: DL11f 25 mg/kg;

Grupo 3: DL11f 12,5 mg/kg.

Resultados:

- (i) La totalidad de animales tratados con cetuximab desarrollaron lesiones cutáneas entre la tercera y la cuarta dosis.
- (ii) Ninguno de los animales tratados con DL11f mostró signos de toxicidad dentro de las seis semanas de estudio.
- (iii) Uno de los animales que recibió la dosis de 25 mg/kg de DL11f desarrolló una lesión cutánea una semana después de la sexta dosis, la cual fue muy leve y limitada en comparación con las lesiones observadas en los animales tratados por cetuximab.

Segundo ensayo

Propósito: Determinación de la toxicidad de DL11f (invención) en comparación con un vehículo de control.

Procedimiento: Monos cinomolgos tratados por administración IV con DL11f o con un vehículo de control una vez por semana durante doce semanas, de la siguiente manera:

<i>Grupo 1:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras)	Vehículo de control
<i>Grupo 2:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras)	DL11f 5 mg/kg
<i>Grupo 3:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras)	DL11f 15 mg/kg
<i>Grupo 4:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras)	DL11f 30 mg/kg
<i>Grupo 5:</i> 4 monos (2 machos/2 hembras)	Vehículo de control
<i>Grupo 6:</i> 4 monos (2 machos/2 hembras)	DL11f 30 mg/kg

Resultados:

- (i) Ninguno de los animales exhibió toxicidades cutáneas aparentes durante el estudio ni durante el período de recuperación después de la dosificación final con DL11f.

Tercer ensayo

Propósito: Determinación de la farmacocinética de DL11f en una sola dosis IV.

Procedimiento: Monos cinomolgos tratados por vía intravenosa con 1, 10 o 30 mg/kg de DL11f.

Resultados:

- (i) La farmacocinética a través del rango de dosis explorado fue no lineal, consistente con una eliminación saturable como se ha visto con otros anticuerpos direccionados hacia EGFR.

De esta manera, el anticuerpo de la presente invención se caracteriza por presentar una baja toxicidad, más puntualmente una toxicidad dermatológica inferior, en comparación con los anticuerpos anti-EGFR tradicionales –tales como el cetuximab–, los cuales son frecuentemente asociados con efectos secundarios indeseables en lo que se refiere fundamentalmente a toxicidad cutánea.

En este sentido, el anticuerpo acá reivindicado presenta una baja toxicidad en comparación con el arte previo, lo cual, en definitiva, corresponde a un efecto superior que da un indicio del nivel inventivo que caracteriza al anticuerpo reivindicado.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, notamos que la anterioridad citada por el señor Examinador no enseña, ni sugiere, a lo largo de su contenido un anticuerpo multiespecífico como el acá reivindicado, toda vez que:

- (i) D1 es completamente silencioso frente a las seis secuencias de HVR reveladas por la nueva reivindicación 1.
- (ii) D1 revela un agente de unión biespecífico que presenta dicha biespecificidad debido a la presencia de dominios de unión al antígeno diferentes, y separados, para la especificada de cada antígeno. En contraste, la presente invención revela un anticuerpo que presenta **un único dominio de unión al antígeno** el cual le confiere la biespecificidad reclamada.
- (iii) D1 es completamente silencioso frente a un anticuerpo que se caracterice por las propiedades de baja toxicidad que presenta el anticuerpo acá reivindicado.

Así las cosas, es evidente que existe una diferencia sustancial entre el anticuerpo reivindicado por la presente invención y los enseñados por la anterioridad citada, toda vez que la presente invención revela un anticuerpo -con un único dominio de unión al antígeno- que presenta una toxicidad cutánea sustancialmente reducida en comparación con los antagonistas EGFR tradicionales, el cual se caracteriza estructuralmente por presentar: HVR-H1 de SEQ ID NO: 48; HVR-H2

de SEQ ID NO: 51; HVR-H3 de SEQ ID NO: 53; HVR-L1 de SEQ ID NO: 55; HVR-L2 de SEQ ID NO: 56; y HVR-L3 de SEQ ID NO: 57.

Por tanto, en términos estructurales, y en términos funcionales, la presente invención no puede ser obtenida a partir de las enseñanzas de la referencia D1.

Ahora bien, los argumentos anteriormente expuestos son fundamentales al tener en cuenta que los lineamientos del Instructivo de Patentabilidad establecen claramente que una vez identificado el estado de la técnica más cercano a la invención (D1), se deben establecer las diferencias entre la invención y dicho documento, con el fin de identificar la existencia de un **segundo documento** que indique claramente al versado en la materia cómo modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención objeto de análisis, sin emplear actividad inventiva.

Sin embargo, notamos que en el presente caso, el señor Examinador se conformó con establecer que *“la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, generar líneas celulares para obtener más anticuerpos con la misma actividad”*, sin proporcionar un argumento debidamente sustentado que indique a partir de que enseñanza el versado en la materia habría optado por la consecución puntual de un anticuerpo con las secuencias de HVR acá reivindicadas, el cual presente un único dominio de unión al antígeno, con el conocimiento de que dichas secuencias permitirían la obtención de un anticuerpo con toxicidad cutánea reducida.

De esta manera, argumentar que D1 revela anticuerpos que se unen a EGFR y HER3 y que por lo tanto la persona del oficio normalmente versada en la materia habría inferido “sin mucho esfuerzo” el desarrollo de la presente invención, es completamente erróneo y no corresponde con un argumento válido para afectar la patentabilidad de la presente invención, más aun al considerar los argumentos previamente expuestos.

En consecuencia, a partir de la información consignada en el Oficio Técnico consideramos que:

12

- (i) Tomando como partida las enseñanzas contempladas por D1, no es posible encontrar ninguna sugerencia que permita al normalmente versado en la materia la generación exitosa de la invención acá reivindicada, y
- (ii) El análisis de nivel inventivo llevado a cabo por el señor Examinador no se ciñe al método “problema-solución” expuesto por el Instructivo de Patentabilidad, y por tanto, dicho examen no comprende los argumentos técnicos requeridos que respalden la conclusión de su Despacho. Es decir, el análisis del señor Examinador va en contravía del siguiente aparte del Instructivo de Patentabilidad:

“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica. El método para examinar el Nivel Inventivo será el método problema solución.”

Por tanto, a partir de los argumentos previamente expuestos concluimos que la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo a la luz del arte previo.

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

DIVISIONAL

Nos permitimos informar al señor Examinador que procedemos a la presentación de una solicitud divisional, en la cual se presenta un pliego reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones para que sea objeto de estudio de su Oficina.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, 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.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multiespecífico que comprende un dominio de unión al antígeno que se une específicamente a EGFR y a HER3, en donde el anticuerpo comprende:
 - (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de LSGDWIH (SEQ ID NO: 48);
 - (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de VGEISAAGGYTD (SEQ ID NO: 51); y
 - (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARESRVSFEAAMDY (SEQ ID NO: 53);y
 - (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de NIATDVA (SEQ ID NO: 55);
 - (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASF (SEQ ID NO: 56); y
 - (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEPEPYT (SEQ ID NO: 57).
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, y
 - (b) un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 de longitud completa.
4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo exhibe actividad ADCC.

- 10
5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la toxicidad dermatológica del anticuerpo es menor que la toxicidad dermatológica del cetuximab medida en monos cinomolgos.
 6. El anticuerpo de la reivindicación 5, en donde la toxicidad:
 - (a) es retardada o reducida en severidad; o
 - (b) es medida mediante la administración del anticuerpo a un primer mono cinomolgos y la administración de una cantidad equivalente de cetuximab a un segundo mono cinomolgos, y la comparación de la formación de lesiones cutáneas en el primer mono cinomolgos y el segundo mono cinomolgos, en donde (i) un retraso en la formación de lesiones cutáneas en el primer mono cinomolgos indica que el anticuerpo presenta una toxicidad dermatológica inferior en comparación con el cetuximab, o (ii) una reducción de la severidad de lesiones cutáneas en el primer mono cinomolgos indica que el anticuerpo presenta una menor toxicidad dermatológica en comparación con el cetuximab.
 7. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo inhibe una actividad biológica de por lo menos uno de EGFR y HER3.
 8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo inhibe una actividad biológica de EGFR y HER3.
 9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo inhibe la unión de EGF a EGFR.
 10. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anticuerpo inhibe la fosforilación de EGFR inducida por TGF- α .
 11. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo inhibe la unión de heregulina a HER3.
 12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el anticuerpo inhibe la fosforilación de HER3 inducida por heregulina.

- 
13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo inhibe la fosforilación de HER3 inducida por heregulina y la fosforilación de EGFR inducida por TGF- α .
 14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anticuerpo inhibe el crecimiento de células tumorales.
 15. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo se une al dominio III de EGFR.
 16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el anticuerpo se une al dominio III de HER3.
 17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el anticuerpo se une al dominio III de EGFR y al dominio III de HER3.
 18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el anticuerpo se une a EGFR y HER3 con una Kd de menos de 10^{-6} M.
 19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el anticuerpo se une a EGFR con una Kd de menos de 10^{-6} M y se une a HER3 con una Kd de menos de 10^{-7} M.
 20. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un agente citotóxico.
 21. Una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un portador farmacéuticamente aceptable.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 106330
		Bogotá D.C., Octubre 21 de 2013 - 16:57:35

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	594596542	21/10/2013	17.382.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
			\$30.000.00
=====			

SON: TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130832- -00007-0000

Fecha: 2013-11-13 16:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

1217958

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 111855

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 17:09:34

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

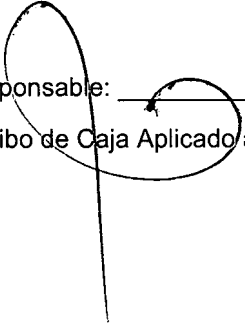
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	594596085	01/11/2013	93.263.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	300.000.00
				\$300.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130832- -00007-0000

Fecha: 2013-11-13 16:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

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

, Noviembre 1 de 2013 - 17:09:55