

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.**ABOGADOS**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-147461-00011-0000**

Fecha: 2013-11-08 14:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 27

Re: PI.-GENENTECH, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "ANTICUERPOS ANTI-FcRH5 E INMUNOCONJUGADOS Y
MÉTODOS DE USO".-Clase C07K 16/28.-Expediente número 11-
147.461.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 2 de Julio de 2013 y a mi memorial de plazo de 17 de Septiembre de 2013.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de Excepción a la Patentabilidad, Usos, Claridad de las reivindicaciones y Nivel Inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones. Adicionalmente, presentamos modificaciones al capítulo descriptivo y listado de secuencias inicialmente presentado.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO DESCRIPTIVO**

El solicitante ha modificado la lista de secuencias y la descripción para corregir algunos errores materiales presentes en el texto.

Específicamente se modifican las páginas 12, 13, 18, 159 y 160 de la descripción radicada con el memorial N° 11-147461-00003-0000 del 5 de enero de 2012, para corregir errores inadvertidos en la memoria descriptiva. Los cambios realizados se resumen de la siguiente manera:

En todos los casos, se corrigieron las secuencias del anticuerpo al que se hace referencia, mencionando las secuencias SEQ ID N° 69, 70 y 71 en lugar de las secuencias SEQ ID N° 35, 36 y 37, respectivamente, para hacer referencia a las regiones CDRs de la cadena pesada del anticuerpo.

Obsérvese que las secuencias SEQ ID N° 69, 70 y 71 corresponden a segmentos de secuencias incluidos en las secuencias SEQ ID N° 35, 36 y 37, respectivamente. De esta manera, dichas secuencias, se encuentran incluidas en los segmentos divulgados en la presente invención y no constituyen una ampliación respecto a las secuencias inicialmente divulgadas.

Un ejemplo, de la modificación realizada en las páginas 12 y 13 de descripción es el siguiente, donde se enseña la versión modificada de la descripción:

"En un aspecto, se proporciona un anticuerpo que se une al FcRH5, en donde el anticuerpo comprende al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis HVR seleccionadas del grupo que consiste en:

- (i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)*
- (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27)*
- (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSSPRT (SEQ ID NO: 28)*
- (iv) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (**SEQ ID NO: 69**)*
- (v) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGSLTFILDSVR (**SEQ ID NO: 70**); y*
- (vi) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYIALDY (**SEQ ID NO: 71**). En otra forma de realización, la HVR-H2 tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 36. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende secuencia estructural de consenso del subgrupo 1 κ humana. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende la secuencia estructural de consenso de la cadena pesada del subgrupo III. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena liviana que tiene al menos 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 19" (Énfasis añadido. Pág. 12-13 de la descripción)*

Las páginas de la descripción que son modificadas se presentan anexas a este memorial y reemplazan las páginas 12, 13, 18, 159 y 160 de la descripción presentada con el radicado N° 11-147461-00003-0000.

Respecto al listado de secuencias, el solicitante ha modificado el mismo, debido a que el listado presentado incluía errores materiales como la asignación de diferentes secuencias de aminoácidos con el mismo identificador de secuencia. En consecuencia, se presenta un listado de secuencias anexo a este memorial que reemplaza el listado de secuencias presentado con el radicado N° 11-147461-00003-0000.

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo descriptivo de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la invención:

JOSE LLOREDÁ CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- La reivindicación 25 actualmente presentada ha sido eliminada;
- **Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, esta reivindicación ha sido limitada especificando las tres secuencias de CDRs que corresponden al dominio variable de la cadena ligera y las tres secuencias CDRs que corresponden al dominio variable de la cadena pesada. El sustento para esta modificación se encuentra por ejemplo en la Figura 11 de la solicitud en donde se muestran la Cadena liviana Hu10A8 (SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28) y la Cadena pesada Hu10A8 (SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 y SEQ ID NO: 37).

Las demás reivindicaciones modificadas, tienen sustento en los siguientes apartes de la solicitud:

REIVINDICACIONES MODIFICADAS	SOPORTE
2	Reivindicación 58 inicialmente presentada
3	Reivindicación 59 inicialmente presentada
4	Especifica que el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. El sustento para esta reivindicación está por ejemplo en la página 69 líneas 44-50 de la descripción PCT.
5	Reivindicación 2 inicialmente presentada
6	Reivindicación 19 inicialmente presentada
7	Reivindicación 20 inicialmente presentada
8 y 9	Especifica la secuencia del dominio variable de cadena pesada y ligera, respectivamente. El sustento para esta reivindicación está en el listado de secuencias SEQ N°40, SEQ N°30.
10	Reivindicación 23 inicialmente presentada
11	Reivindicación 26 inicialmente presentada
12	Reivindicación 29 inicialmente presentada
13	Reivindicación 21 inicialmente presentada
14	Reivindicación 32 inicialmente presentada
15	Reivindicación 97 inicialmente presentada
16	Reivindicación 98 inicialmente presentada
17	Reivindicación 17 inicialmente presentada
18	Reivindicación 18 inicialmente presentada
19	Reivindicación 19 inicialmente presentada
20	Reivindicación 20 inicialmente presentada
21	Reivindicación 21 inicialmente presentada
22	Reivindicación 22 inicialmente presentada
23	Reivindicación 23 inicialmente presentada

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

24	Reivindicación 24 inicialmente presentada
25	Reivindicación 26 inicialmente presentada
26	Reivindicación 27 inicialmente presentada
27	Reivindicación 28 inicialmente presentada
28	Reivindicación 29 inicialmente presentada
29	Reivindicación 30 inicialmente presentada
30	Reivindicación 31 inicialmente presentada
31	Reivindicación 32 inicialmente presentada
32	Reivindicación 33 inicialmente presentada
33	Reivindicación 34 inicialmente presentada
34	Reivindicación 35 inicialmente presentada
35	Reivindicación 36 inicialmente presentada
36	Reivindicación 37 inicialmente presentada
37	Reivindicación 38 inicialmente presentada
38	Reivindicación 39 inicialmente presentada
39	Reivindicación 40 inicialmente presentada
40	Reivindicación 41 inicialmente presentada
41	Reivindicación 42 inicialmente presentada
42	Reivindicación 43 inicialmente presentada
43	Reivindicación 44 inicialmente presentada
44	Reivindicación 45 inicialmente presentada
45	Reivindicación 46 inicialmente presentada
46	Reivindicación 47 inicialmente presentada
47	Reivindicación 48 inicialmente presentada
48	Reivindicación 49 inicialmente presentada
49	Reivindicación 50 inicialmente presentada
50	Reivindicación 51 inicialmente presentada
51	Reivindicación 52 inicialmente presentada
52	Reivindicación 53 inicialmente presentada
53	Reivindicación 54 inicialmente presentada
54	Reivindicación 55 inicialmente presentada
55	Reivindicación 56 inicialmente presentada
56	Reivindicación 81 inicialmente presentada
57	Reivindicación 82 inicialmente presentada
58	Reivindicación 83 inicialmente presentada
59	Reivindicación 84 inicialmente presentada
60	Reivindicación 85 inicialmente presentada
61	Reivindicación 86 inicialmente presentada
62	Reivindicación 87 inicialmente presentada
63	Reivindicación 88 inicialmente presentada
64	Reivindicación 89 inicialmente presentada
65	Reivindicación 90 inicialmente presentada

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

5. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD**

De acuerdo con el señor Examinador la reivindicación 31 no es patentable de acuerdo con el artículo 20, literal d) de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior, el solicitante desea aclarar que la reivindicación 31 ha sido modificada de forma que ahora se refiere a una "célula huésped in-vitro....", aclarando de esta manera que se trata de una línea celular.

En consecuencia, consideramos que la modificación realizada supera la objeción del Examinador para la reivindicación 31 a éste respecto.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS**

De otro lado, respecto a las reivindicaciones 56 a 80 actualmente presentadas el Señor Examinador señala que éstas se relacionan con un uso lo cual no es materia considerada como patentable.

En este sentido me permito resaltar que dentro del ya señalado capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial, la materia considerada en las mencionadas reivindicaciones 56 a 80 ha sido **eliminada**.

Por lo tanto, el mencionado Nuevo Capítulo Reivindicatorio no se refiere de ninguna manera a usos y se enmarca así dentro de lo establecido en los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio con base en los siguientes argumentos:

- ***"El objeto de las reivindicaciones 5-7 no es claro puesto que menciona una secuencia que no está definida por su estructura."***

Frente a esta objeción, el solicitante desea llamar la atención sobre el hecho que las mencionadas reivindicaciones 5 a 7 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado y el anticuerpo reclamado en la reivindicación principal (reivindicación 1) ha sido limitado al anticuerpo anti-FcRH5 que comprende una región variable de cadena

ligera y región variable de cadena pesada que comprende las secuencias SEQ ID N° 26, 27, 28 y 35, 36 y 37, respectivamente. Por lo tanto, esta reivindicación define la estructura completa del anticuerpo reclamado, haciéndolo suficientemente claro para el técnico.

• ***“La reivindicación 13 está definida en términos de un resultado a alcanzar, sin indicar las características esenciales del agente citotóxico que en conjugación con el anticuerpo lleguen a la obtención de dicho resultado.”***

En relación con lo anterior, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la interpretación dada por el Señor Examinador. Lo anterior, por cuanto el alcance de la materia reclamada está dado por la información revelada en la descripción y es por tanto, a la luz de la descripción que se debe establecer la falta de claridad de la materia objetada.

Así las cosas, en la presente solicitud se define el “agente citotóxico” así:

“El término “agente citotóxico” como se usa en la presente se refiere a una sustancia que inhibe o impide la función de las células y/o causa la destrucción de las células. Se considera que el término incluye isótopos radiactivos (por ejemplo, At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} e isótopos radiactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos por ejemplo metotrexato, adriamicina, alcaloides de vinca (vincristina, vinblastina, etopósido), doxorubicina, melfalan, mitomicina C, clorambucilo, daunorrubicina u otros agentes intercalantes, enzimas y sus fragmentos tales como enzimas nucleolíticas, antibióticos y toxinas tales como toxinas de molécula pequeña o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, que incluyen fragmentos y/o variantes de estos, y varios agentes antitumorales o anticáncer que se describen a continuación. Otros agentes citotóxicos se describen a continuación. Un agente tumoricida causa destrucción de células tumorales...” (Página 96 a 100 de la descripción”

Además, la descripción divulga métodos de preparación de inmunoconjugados, los cuales incluyen el agente citotóxico, en las páginas 115-116 y en el Ejemplo 2.

Con dicha información, una persona experta en el arte a la luz de la descripción tiene la información suficiente para entender y llevar a cabo la presente invención. Por ejemplo, una persona con experiencia ordinaria en la técnica al leer la memoria descriptiva como un todo, podría entender el alcance de los agentes citotóxicos (así como los métodos para su preparación) que son reclamados como parte de un inmunoconjugado. Por lo tanto, no es necesario enumerar estructuras específicas, tales como las mencionadas en las páginas 96 a 100 de la presente descripción, correspondientes a determinados agentes citotóxicos.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

• ***"La reivindicación 14 no es admisible ya que el anticuerpo reclamado debe definirse a partir de su estructura particular y no por el procedimiento para su producción. Del mismo modo, el método debe definirse por la secuencia lógica de etapas indicando la forma en que se lleva a cabo el cultivo celular, indicando las condiciones necesarias, así como las técnicas empleadas para aislar el anticuerpo".***

Frente a esta objeción, deseamos llamar la atención de la Examinadora sobre el hecho que la técnica para producir anticuerpos usando una línea de hibridoma es ampliamente conocida en el estado de la técnica.

De esta manera, el objeto de la presente invención no es proveer un nuevo método para producir anticuerpos, el cual posea etapas y condiciones novedosas, sino que se reclama **un método para producir el anticuerpo específico de la invención**. Adicionalmente, la reivindicación 14 presentada en el capítulo reivindicatorio modificado menciona en la etapa a) de dicho proceso, que se trata del anticuerpo *"...que comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13..."*

Por ejemplo, las páginas 151 a 161 de la descripción, enseñan la preparación de un anticuerpo monoclonal anti-FcRH5, incluyendo las condiciones para cultivo de células huésped en células eucarióticas y allí se resalta que: *"las condiciones para cultivo, tales como temperatura, pH, y así, son aquellas previamente usadas con la célula huésped seleccionada para expresión, pueden ser seleccionadas por los profesionales expertos sin experimentación indebida."* (pág. 318, líneas 4-6).

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador reconsiderar las objeciones realizadas a éste respecto.

• ***"La reivindicaciones 15 y 17 carecen de concisión puesto que reclaman uno o más aminoácidos de cisteína, sin indicar las posiciones específicas en la secuencia de aminoácidos donde se encuentran localizados"***

En relación con esta objeción, el solicitante considera que en la reivindicación no es necesario establecer las posiciones específicas donde se realizan sustituciones de cisteína. Las posiciones posibles se proporcionan en las reivindicaciones dependientes 22 a 24 del capítulo reivindicatorio modificado y sería evidente para una persona con experiencia ordinaria en la técnica que uno o más de tales posiciones podrían ser modificadas con cisteína, a la luz de la descripción, por ejemplo, páginas 165 a 173 y las páginas 254 a 265.

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador reconsiderar las objeciones realizadas a éste respecto.

• ***"El anticuerpo de las reivindicaciones 16, 25, 27-28 está definido en términos de un resultado a alcanzar, lo cual no es limitativo para la invención, ya que la reivindicación contemplaría cualquier solución que llegue a dicho resultado. Se sugiere remplazar por las características esenciales del anticuerpo que le confieren la capacidad de lograr dichos resultados"***

Frene a esta objeción el solicitante tiene varias consideraciones:

- La reivindicación 25 ha sido cancelada y no hace parte del capítulo reivindicatorio modificado.

- Las reivindicaciones 16, 27 y 28 se refieren a varias características funcionales del anticuerpo reclamado. Por ejemplo, la reivindicación 16 reclama los valores de reactividad del tiol para los aminoácidos de cisteína libre. La reivindicación 27 reclama un anticuerpo biespecífico, y la reivindicación 28 reclama la especificidad de unión del anticuerpo. Como se observa, todos ellos corresponden a atributos funcionales del anticuerpo reclamado.

- Puesto que las reivindicaciones objetadas, son dependientes de la reivindicación 1, que define la estructura del anticuerpo, se entiende que dichas características funcionales son producto de la estructura del anticuerpo.

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador reconsiderar las objeciones realizadas a éste respecto.

• ***"Un polinucleótido no debe reclamarse por el polipéptido que codifica, sino por su estructura nucleotídica completa, indicando el número de identificación SEQ ID N° (reivindicación 29)"***

En relación con la definición a partir de la secuencia nucleotídica únicamente, el solicitante no está de acuerdo con el hecho de que la definición a partir de la secuencia aminoácida correspondiente le reste claridad a la reivindicación. Lo anterior, por cuanto la persona del oficio normalmente versada en la materia conoce el código genético y por lo tanto es capaz de obtener la secuencia nucleotídica a partir de una secuencia aminoácida, sin siquiera tener que realizar experimentación.

Por otra parte, dado que el código genético es degenerado, la definición de la molécula a partir de una única secuencia nucleotídica deja por fuera alternativas de secuencia que pueden traducir exactamente el mismo polipéptido, lo que constituye una restricción excesiva de la protección y un espacio para permitir una infracción a la protección conferida a la invención.

Por lo anterior, consideramos que la reivindicación es suficientemente clara y concisa para definir la molécula de ácido nucleico reclamada.

- ***"Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene (reivindicación 30)"***

Frente a este argumento el solicitante desea llamar la atención del Examinador sobre el hecho que la reivindicación que reclama el vector (nueva reivindicación 29) es dependiente de la reivindicación que reclama la molécula de ácido nucleico. Es decir, el vector reclamado es caracterizado por la secuencia de ácido nucleico que contiene.

Respecto, a la información suministrada por la descripción, el ejemplo 5 muestra algunas de las modalidades donde se utilizan vectores de expresión para producir el anticuerpo.

La persona normalmente versada en la materia, a partir de la información suministrada en la descripción, puede elegir a su conveniencia entre los vectores disponibles en el estado de la técnica y reproducir la presente invención. De esta manera, la persona normalmente versada en la materia encontrará clara y suficiente la información suministrada por la presente invención.

- ***"En la reivindicación 32, se deben indicar las características esenciales del agente citotóxico empleado, así como especificar el sitio de unión del anticuerpo con el agente"***

Así mismo, señala el Examinador:

"La reivindicación 33 no permite tener claridad sobre el alcance de la invención ya que menciona varias opciones de las cuales puede ser seleccionado el agente citotóxico. Esto dificulta tener claridad sobre la materia reclamada puesto que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere limitar o especificar la materia reclamada indicando las características esenciales del inmunoconjugado. Igualmente, se sugiere la misma recomendación para las reivindicaciones 34-42, 44-45 y 47-54".

Sobre este particular, tal como se mencionó en la objeción a la reivindicación 13, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la interpretación dada por el Señor Examinador. Lo anterior, por cuanto el alcance de la materia reclamada está dado por la información revelada en la descripción y es por tanto, a la luz de la descripción que se debe establecer la falta de claridad de la materia objetada.

Así las cosas, en la presente solicitud se define el "agente citotóxico" en la página 96 a 100 de la descripción. Además, la descripción divulga métodos de preparación de inmunoconjugados, los cuales incluyen el agente citotóxico, en las páginas 115-116 y en el Ejemplo 2.

Con dicha información, una persona experta en el arte a la luz de la descripción tiene la información suficiente para entender y llevar a cabo la presente invención. Por ejemplo, una persona con experiencia ordinaria en la técnica al leer la memoria descriptiva como un todo, podría entender el alcance de los agentes citotóxicos (así como los métodos para su preparación) que son reclamados como parte de un inmunoconjugado. Por lo tanto, no es necesario enumerar estructuras específicas, tales como las mencionadas en las páginas 96 a 100 de la presente descripción, correspondientes a determinados agentes citotóxicos para dar claridad a la reivindicación.

• ***"Una composición farmacéutica debe estar definida por su estructura en términos de sus elementos esenciales (compuesto activo y excipientes) y sus proporciones (reivindicaciones 55 y 56)"***

Sobre este particular el solicitante considera que la definición corresponde a la reivindicación dada a una composición farmacéutica que hace parte del concepto común inventivo de la solicitud, esto es, que contiene como principio activo el anticuerpo anti-FcRH5 con las CDRs de región variable de cadena pesada (SEQ N° 26-28) y región variable de cadena ligera (SEQ N° 35-37), definido en la reivindicación 1.

La definición específica del vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable no se hace necesaria cuando el principio activo es un compuesto novedoso. Lo anterior, porque cuando el compuesto empleado como principio activo es por primera vez revelado se entiende que la composición farmacéutica que lo contiene también es por primera vez desarrollada y por lo tanto, es novedosa. De esta manera, un vehículo, un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable que hace parte de esta composición no deben ser definidos de manera restringida sino que corresponden a una generalización de lo que cualquier persona versada en la materia considera puede emplearse.

Esta definición de composición cumple con lo establecido en el Instructivo de examen de forma y fondo de solicitudes de patente de invención y modelos de utilidad – PI02-106, en lo que se refiere a la reivindicación de composiciones farmacéuticas, que en el aparte de suficiencia y claridad en fórmulas Markush y compuestos establece:

"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple con el requisito de suficiencia." (Pág. 53 [párr. 4] PI02-106).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Visto lo anterior, atentamente solicito al Examinador reconsiderar la objeción realizada a éste respecto.

• ***"Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El método in-vitro de la reivindicación 81, corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca determinar la presencia de FcRH5 en una muestra biológica, sin indicar la naturaleza de la muestra, las condiciones específicas en que debiera realizarse la exposición de la muestra con el anticuerpo, ni la técnica empleada para determinar la unión del anticuerpo con la muestra. Se sugiere caracterizar dicho método a partir de las etapas específicas que posee"***

Sobre este particular, el solicitante respetuosamente se encuentra en desacuerdo con el Examinador, puesto que una persona experta en la materia comprende lo que se entiende por "un método in vitro para determinar la presencia de FcRH5", según la reivindicación 81, en base a lo que se conoce en la técnica en el momento de la presentación de la solicitud y en la información proporcionada en la descripción. Por ejemplo, en las páginas 177-179 se describen métodos para detectar la presencia de FcRH5 en una muestra biológica, incluyendo condiciones permisivas para la unión del anticuerpo anti-FcRH5 a FcRH5.

En consecuencia, la reivindicación 81 es suficientemente clara para el técnico versado en la materia.

• ***"La reivindicación 84 no permite tener claridad sobre el alcance de la invención ya que menciona varias opciones de las cuales puede estar unido el anticuerpo del método reivindicado. Esto dificulta tener claridad sobre la materia reclamada puesto que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere limitar o especificar la materia reclamada"***

El solicitante, respetuosamente manifiesta su desacuerdo. Por cuanto el pliego de reivindicaciones debe ser considerado en su conjunto para determinar la claridad de las reivindicaciones.

La descripción, por ejemplo, describe cada una de las marcas reclamadas por lo menos, en la página 175. Así, una persona con experiencia ordinaria en la técnica al leer la memoria descriptiva como un todo, podría entender lo que se quiere decir con las marcas o etiquetas reclamadas (así como los métodos para la determinación de la presencia de FcRH5 usando los anticuerpos de la invención unidos covalentemente a las marcas reclamadas). Por lo tanto, no es necesario limitar aún más las marcas reivindicadas, incluyendo un listado extenso de las mismas en la reivindicación.

• ***"El método de la reivindicación 85 no describe detalladamente las condiciones en las cuales deberían realizarse las reacciones químicas. Se recuerda a la solicitante que el método debe definirse por la secuencia lógica de etapas y por características y condiciones físicas, químicas y biológicas asociadas"***

Así mismo, señala el Examinador:

"Las reivindicaciones 86-90 hacen referencia a etapas del método de la reivindicación 85 que deberían estar incluidas en la serie de pasos de dicho procedimiento. Además se debe limitar la materia reclamada especificando los agentes reductor y oxidante empleados"

Sobre este particular, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con la interpretación realizada por el Examinador. Lo anterior, por cuanto los métodos para preparar un compuesto conjugado de fármaco de anticuerpo que comprende los anticuerpos anti-FcRH5 y un agente citotóxico, de la invención se pueden encontrar por lo menos, por ejemplo, en las páginas 151 a 153, así como en el Ejemplo 2 de la descripción.

Una persona de habilidad ordinaria en la técnica al leer la memoria descriptiva entendería el método reclamado. Por lo tanto, no es necesario describir con más detalle las condiciones en que las reacciones químicas deben llevarse a cabo para realizar el método de obtener un compuesto del conjugado de anticuerpo y fármaco mediante la inclusión de las características de las reivindicaciones 86 a 90 en la reivindicación 85. Debe tenerse presente que estas características de las reivindicaciones 86 a 90 corresponden a modalidades preferidas de la invención, pero no constituyen características esenciales de la misma.

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador reconsiderar las objeciones realizadas a éste respecto.

Finalmente, en vista de las modificaciones realizadas me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la invención.

8. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

Finalmente, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 90 de la solicitud de patente en cuestión con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(D1) → **WO 2006/039238** (reivindicaciones 1 a 13, 25-30, 55-56 y 81-84)

(D2) → **WO 2006/076691** (reivindicaciones 1 a 13, 25-30 y 55-56)

(D3) → **WO 2008/109533** (reivindicaciones 1 a 14, 25-30 y 55-56)

(D4) → **WO 2005/117986** (reivindicaciones 32-46 y 85-90)

(D5) → **WO 2006/034488** (reivindicaciones 15-24)

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos revelados en D1, D2 o D3 consiste en la estructura definida por las 6 CDRs, puesto que estos anticuerpos no tienen las CDRs de las secuencias SEQ ID N° 26-28 y 35-37.

Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador no existe evidencia de que tal diferencia estructural introduzca un efecto técnico inesperado que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejora en las características del anticuerpo, porque de acuerdo con el Examinador todos los anticuerpos se unen a FcRH5.

Por su parte, respecto a la reivindicación 14 el señor Examinador aduce que la diferencia entre dicha reivindicación y el método para preparar un anticuerpo del documento D3, consiste en que el anticuerpo obtenido por el método divulgado en D3 es diferente al obtenido en la reivindicación 14 de la presente invención. Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador a partir del método revelado en D3 la persona del oficio normalmente versada en la materia podría preparar un anticuerpo alternativo como el de la presente invención.

Respecto a las reivindicaciones 15-24 el señor Examinador indica que el documento D5 enseña anticuerpos con cisteína libre en las cadenas ligera o pesada del anticuerpo. De acuerdo con el Examinador, la persona del oficio habría combinado las enseñanzas de los documentos D1-D3 que enseñan anticuerpos anti-FcRH5 con las enseñanzas del documento D5 y habrían llegado al anticuerpo modificado con cisteína libre de la presente invención.

Así mismo, respecto a las reivindicaciones 32 a 56 y 85 a 90 que se refieren al inmunoconjugado y su método de obtención, el señor Examinador establece que el documento D4 había divulgado conjugados de anticuerpo anti-FcRH5 con la estructura Ab-(L-D)_p, por lo que concluye que dicho inmunoconjugado y su método de obtención de la presente invención, que tiene una estructura diferente del anticuerpo anti-FcRH5, habría sido obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

Por su parte, respecto a las reivindicaciones 81-84 que se refieren a un método de detectar el FcRH5 en una muestra biológica, el señor Examinador indica que el documento D1 ya había empleado métodos de detección con su anticuerpo anti-IRTA2, por lo que de acuerdo con el examinador el método de detección con el anticuerpo alternativo anti-FcRH5 de la presente invención, carece de nivel inventivo.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

✓ **Nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas de D1, D2 y D3**

A. PROBLEMA TÉCNICO RESUELTO MEDIANTE LA PRESENTE INVENCION

De acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, la reivindicación 1 está dirigida a proteger un anticuerpo anti-FcRH5 que comprende:

- (a) un dominio variable de cadena ligera que comprende:
 - (i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)
 - (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27); y
 - (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSPT (SEQ ID NO: 28); y
- (b) un dominio variable de cadena pesada que comprende:
 - (i) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 35);
 - (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGSLTFYLDV (SEQ ID NO: 36); y
 - (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYALDY (SEQ ID NO: 37)

Ahora bien, el problema técnico abordado mediante la presente invención es cómo obtener un anticuerpo anti-FcRH5 que inhibe competitivamente la unión de un anticuerpo anti-FcRH5 a su epítopo antigénico respectivo.

En este sentido, era claro en el estado de la técnica anterior que existían anticuerpos anti-FcRH5. Sin embargo, en la presente solicitud de patente se revela un anticuerpo de estructura novedosa específica, que presenta una inhibición del crecimiento de células B cancerosas, un anticuerpo que en su forma bivalente presenta una afinidad de unión al FcRH5 entre 0.2 a 0.5nM, y un tiempo de vida medio prolongado.

B. ANÁLISIS EN RETROSPECTIVA REALIZADO POR ESE DESPACHO

Con base en lo planteado previamente, me permito señalar que el hecho de citar los documentos D1, D2 o D3 como estado de la técnica más cercano a la presente invención únicamente puede ser el resultado de un análisis en retrospectiva por parte del señor Examinador debido a que dichas anterioridades de ninguna manera divulgan un anticuerpo anti-FcRH5 (o anti-IRTA2) con la estructura particular del anticuerpo de la presente invención.

En este sentido, el hecho de sugerir que la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión enfrentado al problema abordado en la presente invención habría arrancado de las enseñanzas de D1, D2 o D3 debido a que dichas anterioridades enseñan anticuerpos alternativos anti-FcRH5, implica que dicha persona medianamente versada en la materia ya conocía al menos una parte de la solución al problema técnico abordado en la presente invención, es decir, ya conocía un anticuerpo anti-FcRH5 con una estructura diferente a la divulgada en D1, D2 o D3 y similar a la del anticuerpo de la presente invención, con un epítopo diferente y propiedades de unión mejores que los anticuerpos de D1, D2 o D3.

Ahora bien, tal como se analizará más adelante en el presente memorial, los anticuerpos divulgados en los documentos D1, D2 o D3 no corresponden a un anticuerpo anti-FcRH5 con las características estructurales y funcionales como las de los anticuerpos revelados en la presente invención. Por lo que si los documentos citados como anterioridad, no habían revelado o sugerido dicha estructura del anticuerpo aquí revelado, entonces la estructura del anticuerpo particular obtenido no podría resultar obvia a partir de estas anterioridades.

Visto lo anterior, me permito manifestar que no resulta adecuado ignorar las diferencias en cuanto a estructura, propiedades de unión y efectos antitumorales existentes entre los documentos D1, D2 o D3 y la presente invención, toda vez que dicho mecanismo de análisis genera una idea errada con respecto a la obviedad de la solución dada en la solicitud en cuestión al problema técnico abordado, desconociendo de paso el esfuerzo requerido para obtener una alternativa estructural de anticuerpo anti-FcRH5 con propiedades de unión mejoradas y actividad antitumoral incrementada.

C. DIFERENCIAS ENTRE LA SOLICITUD EN CUESTIÓN Y LOS DOCUMENTOS D1, D2 Y D3

Tal como se mencionó previamente, la solicitud de patente en cuestión está dirigida a proteger un anticuerpo que se une a FcRH5.

Sin embargo, a partir de la atenta lectura de D1 es absolutamente claro que dicha anterioridad no se refiere a un anticuerpo anti-FcRH5 con estructura similar al de la presente solicitud. Contrario a esto, el anticuerpo F25 de D1 tiene los 6 CDRs diferentes (listado de secuencias, reivindicaciones) al anticuerpo de la presente invención (ver tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre los CDRs del anticuerpo de la solicitud y los de los anticuerpos de los documentos D1, D2 y D3.

Origen Anticuerpo	Cadena	CDR1	CDR2	CDR3
Solicitud	Ligera	KASQDVSTAVA (SEQ N°26)	SASYRYT (SEQ N°27)	QQHFSSPRT (SEQ N°28)
	Pesada	GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 35)	ATISSGGSLTFYLD VR (SEQ ID NO: 36)	PIPDYYALDY (SEQ ID NO: 37)
D1 F25	Ligera	GYFMN (SEQ N° 5 aa 31-35)	RINLYNGDTFYNQKF KD (SEQ N° 5 aa 50-56)	CASSLY (SEQ N°5 aa 96-101)
	Pesada	KASQDVGTNVA (SEQ N°6 aa 24-34)	WASTRQT (SEQ N°6 aa 50-56)	QQYSSYPLT (SEQ N°6 aa 89-97)
D2 9D12	Ligera	RASQSVSSYLA (SEQ N°7)	LDASNRAT (SEQ N°9)	QQRSNWPRWT (SEQ N°11)
	Pesada	SSAMS (SEQ N°1)	SISGSGDTTYADS VKG (SEQ N°3)	NWGAAFDI (SEQ N°5)
D3 4C1	Ligera	RASQGISSALA (Fig 1B)	DASSLES (Fig 1B)	QQFKSYPLT (Fig 1B)
	Pesada	SYGMH (Fig 1A)	VIWYFGSNTYYTDS VKG (Fig 1A)	DGANWIFFDY (Fig 1A)

La diferencia en la estructura del anticuerpo tiene la repercusión de que el anticuerpo de D1, tiene una región de unión al antígeno FcRH5 diferente al del anticuerpo de la invención.

Con lo anterior, resulta evidente que el anticuerpo de D1 no es ni estructural ni funcionalmente similar a los anticuerpos de la invención.

Por su parte, el documento D2 enseña el anticuerpo 9D12 que se une a diferentes ligandos de la familia IRTA (FcRH). Este anticuerpo aunque se une a FcRH5, tiene una estructura completamente diferente en las 6 regiones determinantes de la

complementariedad (CDRs) (listado de secuencias, reivindicaciones) respecto al anticuerpo de la presente invención, tal como se evidencia de la tabla 1.

Este anticuerpo, tiene entonces otro punto de unión al antígeno FcRH5, y su especificidad de unión también es diferente.

Por su parte, el documento D3 enseña el anticuerpo 4C1 que se une a diferentes ligandos de la familia IRTA (FcRH). Este anticuerpo aunque se une a FcRH5, tiene una estructura completamente diferente en las 6 regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) (Figuras 1A y 1B, reivindicaciones) respecto al anticuerpo de la presente invención, tal como se evidencia de la tabla 1.

La diferencia en la estructura del anticuerpo tiene la repercusión de que el anticuerpo de D3, tiene una región de unión al antígeno FcRH5 diferente al del anticuerpo de la invención y una especificidad diferente.

Así las cosas, siendo los anticuerpos de los documentos D1, D2 o D3 estructuralmente diferentes al anticuerpo de la presente invención, éstos no pueden considerarse una molécula que pudiese sugerir la estructura alcanzada con el anticuerpo reclamado en la presente invención, por que dichas anterioridades no enseñan dicha estructura ni la sugieren de ninguna forma.

Lo anterior, es congruente con lo expuesto en el Instructivo de Examen de patentes de invención y modelos de utilidad, expedido por su Despacho, en lo referente al estudio de nivel inventivo y la identificación del estado de la técnica más cercano a la invención, para el cual indica que debe ser el documento que presenta leves modificaciones de estructura e indicar la misma función con la invención¹.

Con lo anteriormente expuesto, se dan argumentos técnicos suficientes para evidenciar que ni el documento D1, ni el documento D2, ni el documento D3 solos o en combinación, enseñan anticuerpos que puedan hacer evidente el anticuerpo de la presente invención.

D. EFECTO TÉCNICO DEL ANTICUERPO DE LA PRESENTE INVENCION

El solicitante desea llamar la atención sobre el hecho que los datos presentados en la solicitud demuestran que un anticuerpo que comprende las regiones hipervariables reclamadas, es eficaz en el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como, por ejemplo, el cáncer.

¹ Pág. 72. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención. Instructivo examen de solicitudes de patentes de invención y modelos de utilidad. PI02-106.

Por ejemplo, un anticuerpo que comprende las regiones hipervariables reclamadas (es decir, el anticuerpo 10A8) ha demostrado ser eficaz en la inhibición del crecimiento tumoral in vivo en una variedad de modelos de tumor (véanse los Ejemplos). Por lo tanto, los anticuerpos anti-FcHR5 reivindicados que se muestran en la aplicación son inhibidores muy eficaces de crecimiento del tumor, y por lo tanto, particularmente adecuados para uso terapéutico.

Así las cosas, los anticuerpos reivindicados tienen propiedades particularmente ventajosas y, en vista de esto, las reivindicaciones modificadas de la invención son un avance de la citada técnica anterior.

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que el anticuerpo de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 o D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

✓ **Reivindicación 14 actualmente presentada frente a D3**

Con respecto a las objeciones de nivel inventivo expuestas por el señor Examinador frente a la reivindicación 14 actualmente presentada y sobre la base de las enseñanzas del documento D3, atentamente me permito señalar que dado que el anticuerpo enseñado por D3 difiere en su estructura y especificidad al anticuerpo reclamado por la presente invención, el anticuerpo monoclonal obtenido por el proceso reclamado en la reivindicación 14 es completamente diferente al anticuerpo enseñado por el documento D3.

El documento D3 no enseña un anticuerpo ni siquiera similar al reclamado y al producido en la presente invención, por lo tanto dicho documento no puede sugerir la estructura de la proteína reclamada y el método para obtener la misma.

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la reivindicación 14, cumple por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

✓ **Reivindicaciones 15-24 actualmente presentadas frente a D5 combinado con D1, D2 o D3**

Con respecto a las objeciones de nivel inventivo expuestas por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 15 a 24 actualmente presentadas y sobre la base de las enseñanzas del documento D5, atentamente me permito señalar al Examinador que dicho documento no enseña un anticuerpo anti-FcRH5.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Si bien el documento D5, señala las modificaciones que se pueden realizar a un anticuerpo incluyendo aminoácidos cisteína libre en las cadenas ligera y/o pesada, nada en este documento enseña sobre un anticuerpo anti-FcRH5, mucho menos divulga el anticuerpo particular reclamado en la presente invención. De esta manera, el documento D5 no completa los vacíos encontrados en cualquiera de los documentos D1, D2 o D3, de forma que fuera evidente llegar a la estructura particular del anticuerpo reclamado en la presente invención.

Así las cosas, no habiendo un estado de la técnica que pueda sugerir la estructura del anticuerpo reclamado en la presente invención, este anticuerpo es novedoso e inventivo frente al estado de la técnica citado. Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que las reivindicaciones 15 a 24, cumplen por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

✓ **Reivindicaciones 32 a 56 y 85 a 90 actualmente presentadas frente a D4**

Con respecto a las objeciones de nivel inventivo expuestas por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 32 a 56 y 85 a 90 actualmente presentadas y sobre la base de las enseñanzas del documento D4, atentamente me permito señalar al Examinador que dicho documento no enseña un anticuerpo anti-FcRH5.

Si bien el documento D4, señala que el inmunoconjugado de estructura Ab-(L-D) puede ser construido con diferentes anticuerpos, incluido un anticuerpo anti-IRTA, nada en este documento enseña sobre un anticuerpo anti-FcRH5 con la estructura particular del anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 y del inmunoconjugado que se elabora con el mismo.

De esta manera, el documento D4 no enseña un anticuerpo con la estructura particular del anticuerpo divulgado en la presente invención, ni sugiere de ninguna forma dicha estructura de inmunoconjugado específico que se reclama.

Así las cosas, no habiendo estado de la técnica que pueda sugerir la estructura del anticuerpo reclamado en la presente invención, este anticuerpo es novedoso e inventivo frente al estado de la técnica citado. Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que las reivindicaciones 32 a 56 y 85 a 90, cumplen por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

✓ **Reivindicaciones 81 a 84 actualmente presentadas frente a D1**

Con respecto a las objeciones de nivel inventivo expuestas por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 81 a 84 actualmente presentadas y sobre la base de las enseñanzas del documento D1, atentamente me permito señalar que dado que el anticuerpo enseñado por D1 difiere en su estructura y especificidad al anticuerpo reclamado por la presente invención, el método para detectar FcRH5 en muestras biológicas es completamente diferente al enseñado por el documento D1.

El documento D1 no enseña un anticuerpo ni siquiera similar al reclamado y al producido en la presente invención, por lo tanto dicho documento no puede sugerir la estructura de la proteína reclamada y el método para detectar FcRH5 en muestras biológicas que emplea específicamente el anticuerpo de la invención.

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que las reivindicaciones 81 a 84, cumplen por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. **CONCLUSIÓN**

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso e inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

i) Recibo número 13-109461, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

ii) Copia de las páginas 12, 13, 18, 159 y 160 de la descripción, que reemplazan las páginas correspondientes en la descripción presentada en el memorial de fecha 5 de Enero de 2012;

iii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **65 reivindicaciones** que reemplaza al documento presentado actualmente; y

iv) Copia en formato digital del listado de secuencias, que reemplaza al listado presentado con el memorial de fecha 5 de Enero de 2012.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 109461

Bogotá D.C., Octubre 29 de 2013 - 08:37:51

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA SA NI 83.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590199083	28/10/2013	13.328.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

, Octubre 29 de 2013 - 08:37:57

en las células CHO o células bacterianas y con preferencia inducen la muerte de una célula a las que se unen. Para los fines de detección, los anticuerpos de la presente invención se puede marcar en forma detectable, unir a un soporte sólido, o similares.

En un aspecto, la invención proporciona un anticuerpo anti-FcRH5 humanizado en donde la afinidad monovalente (por ejemplo, afinidad del anticuerpo como fragmento Fab al FcRH5) o afinidad en su forma bivalente del anticuerpo al FcRH5 (por ejemplo, afinidad del anticuerpo como un fragmento de IgG al FcRH5) es sustancialmente igual, menor o mayor que la afinidad monovalente o la afinidad en su forma bivalente, respectivamente, de un anticuerpo humano (por ejemplo afinidad del anticuerpo humano como fragmento Fab o como fragmento de IgG al FcRH5) o un anticuerpo quimérico (por ejemplo afinidad del anticuerpo quimérico como un fragmento Fab o como un fragmento de IgG al FcRH5), que comprende, consiste o consiste esencialmente en una cadena liviana y dominio variable de la secuencia de cadena pesada como se describe en la Figura 9 (SEQ ID NO: 19) y la Figura 10 (SEQ ID NO:21).

En otro aspecto, la invención proporciona un anticuerpo anti-FcRH5 humanizado en donde la afinidad del anticuerpo en su forma bivalente al FcRH5 (por ejemplo, afinidad del anticuerpo como IgG al FcRH5) es 0,4 nM, 0,2 nM o 0,5 nM.

En un aspecto, se proporciona un anticuerpo que se une al FcRH5, en donde el anticuerpo comprende al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis HVR seleccionadas del grupo que consiste en:

- (i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)
- (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27)
- (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSSPRT (SEQ ID NO: 28)
- (iv) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 69)
- (v) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGS�TFILDSVR (SEQ ID NO: 70); y

(vi) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYYALDY (SEQ ID NO: 71). En otra forma de realización, la HVR-H2 tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 36. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende secuencia estructural de consenso del subgrupo 1 κ humana. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende la secuencia estructural de consenso de la cadena pesada del subgrupo III. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena liviana que tiene al menos 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 19.

En una forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que tiene al menos 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 21. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena liviana que tiene al menos 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 19.

En otra forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que tiene al menos 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 21. En una forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende uno, dos, tres o cuatro secuencias de aminoácidos estructurales seleccionadas de las SEQ ID NOs: 31, 32, 33 y 34. En otras formas de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende uno, dos, tres o cuatro secuencias de aminoácidos estructurales seleccionadas de las SEQ ID NOs: 22, 23, 24 y 25. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende uno, dos, tres o cuatro secuencias de aminoácidos estructurales que tiene al menos 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con un aminoácido seleccionado de las SEQ ID NOs: 31, 32, 33 y 34. En otras formas de realización, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena liviana que

proceso que comprende reemplazar uno o más residuos de aminoácidos de un anticuerpo anti-FcRH5 original por cisteína.

En un aspecto, la invención incluye un anticuerpo anti-FcRH5 manipulado genéticamente en cisteína que comprende uno o más aminoácidos de cisteína libre en donde el anticuerpo anti-FcRH5 manipulado genéticamente en cisteína se une a un polipéptido de FcRH5 y se prepara por a process que comprende replacing uno o más residuos de aminoácidos de un anticuerpo anti-FcRH5 original por cisteína en donde el anticuerpo original comprende al menos una secuencia de HVR seleccionada de:

- (i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)
- (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27)
- (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSSPRT (SEQ ID NO: 28)
- (iv) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 69)
- (v) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGSLTFILDSVR (SEQ ID NO: 70); y
- (vi) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYYALDY (SEQ ID NO: 71).

El anticuerpo anti-FcRH5 manipulado genéticamente en cisteína puede ser un anticuerpo monoclonal, fragmento de anticuerpo, anticuerpo quimérico, anticuerpo humanizado, anticuerpo de cadena simple o anticuerpo que inhibe competitivamente la unión de un polipéptido del anticuerpo anti-FcRH5 a su respectivo epítopo antigénico. Los anticuerpos de la presente invención opcionalmente se pueden conjugar a un agente inhibidor del crecimiento o agente citotóxico tales como una toxina, que incluye, por ejemplo, una auristatina o maytansinoide. Los anticuerpos de la presente invención opcionalmente se pueden producir en células CHO o células bacterianas y con preferencia inhiben el crecimiento o la proliferación o induce la muerte de una célula a la que se

tiene una afinidad que es "3 veces mayor" que la afinidad de un anticuerpo de referencia (R), entonces si el valor de Kd para C es 1x, el valor de Kd de R debe ser 3x, y la relación de Kd de C a Kd de R debe ser 1:3. Numerosos ensayos conocidos en la técnica, que incluye los descritos en la presente, se pueden usar para obtener las mediciones de la afinidad de unión, que incluye, por ejemplo, Biacore, radioinmunoensayo (RIA) y ELISA.

En un aspecto, se proporciona un anticuerpo que se une al FcRH5, en donde el anticuerpo comprende:

(a) al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis HVR seleccionadas del grupo que consiste en:

(i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)

(ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27)

(iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSSPRT (SEQ ID NO: 28)

(iv) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 69)

(v) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGSLTFILDSVR (SEQ ID NO: 70) y

(vi) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYYALDY (SEQ ID NO: 71).

En una forma de realización, la HVR-L1 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 26. En una forma de realización, la HVR-L2 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 27. En una forma de realización, la HVR-L3 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 28. En una forma de realización, la HVR-H1 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 35. En una forma de realización, la HVR-H2 de un anticuerpo de la invención comprende la

secuencia de la SEQ ID NO: 36. En una forma de realización, la HVR-H3 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 37. En una forma de realización, un anticuerpo de la invención que comprende estas secuencias (en combinación como se describe en la presente) es humanizado o humano.

En un aspecto, se proporciona un anticuerpo que se une al FcRH5, en donde el anticuerpo comprende:

(a) al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis HVR seleccionadas del grupo que consiste en:

(i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)

(ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27)

(iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSSPRT (SEQ ID NO: 28)

(iv) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 69)

(v) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGSLTFILDSVR (SEQ ID NO: 70) y

(vi) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYALDY (SEQ ID NO: 71); y

(b) al menos una variante de HVR en donde la secuencia de la variante de HVR comprende la modificación de al menos un residuo de la secuencia representada en la SEQ ID NOs: 26, 27, 28, 35, 36 o 37. En una forma de realización, la HVR-L1 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 26. En una forma de realización, la HVR-L2 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 27. En una forma de realización, la HVR-L3 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 28. En una forma de realización, la HVR-H1 de un anticuerpo de la invención comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 35. En una forma de

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-FcRH5 que comprende:
 - (a) un dominio variable de cadena ligera que comprende:
 - (i) HVR-L1 que comprende la secuencia KASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 26)
 - (ii) HVR-L2 que comprende la secuencia SASYRYT (SEQ ID NO: 27); y
 - (iii) HVR-L3 que comprende la secuencia QQHFSSPRT (SEQ ID NO: 28); y
 - (b) un dominio variable de cadena pesada que comprende:
 - (i) HVR-H1 que comprende la secuencia GFTFSSYAVS (SEQ ID NO: 35);
 - (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia ATISSGGSLTFYLDVR (SEQ ID NO: 36); y
 - (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia PIPDYYALDY (SEQ ID NO: 37)
2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado de Fab, Fab'-SH, Fv, scFv or (Fab')₂.
3. El anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde el anticuerpo es humanizado.
4. El anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.
5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el anticuerpo comprende una secuencia marco y al menos una porción de dicha secuencia es una secuencia marco consenso humana.
6. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende una secuencia estructural de consenso del subgrupo 1 κ humano.
7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende una secuencia estructural de consenso de la cadena pesada del subgrupo III.
8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el dominio variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°40.

9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el dominio variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 30.
10. El anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo comprenden una región Fab única ligada a una región Fc.
11. El anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo comprende CH1 con la secuencia aminoácida SEQ ID N° 38 y/o Fc con la secuencia aminoácida SEQ ID N° 39.
12. El anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo comprende la secuencia de CL1 de SEQ ID NO: 29.
13. Un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el anticuerpo humanizado conjugado a un agente citotóxico inhibe el crecimiento de células tumorales.
14. El anticuerpo monoclonal anti-FcRH5 obtenido por el proceso de:
 - (a) cultivar una célula que expresa un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13; y
 - (b) aislar el anticuerpo de dicha célula cultivada.
15. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el anticuerpo comprende una o más aminoácidos cisteína libres.
16. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, donde uno o más aminoácidos de cisteína libre tiene un valor de reactividad del tio en el rango de 0,6 a 1,0.
17. El anticuerpo manipulado genéticamente en cisteína de acuerdo con las reivindicaciones 15 y 16 en donde uno o más residuos de aminoácidos de cisteína libre se ubican en una cadena liviana.
18. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 donde el dominio variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°42.

19. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 donde el dominio variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°44.
20. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19 donde el dominio variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°41.
21. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19 donde el dominio variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°43.
22. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15-17, donde el aminoácido libre de cisteína está en la posición 205 de la cadena ligera de acuerdo a la numeración de Kabat.
23. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15-17 o 22, donde el aminoácido libre de cisteína está en la posición 114 de la cadena pesada de acuerdo a la numeración de Kabat.
24. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 15-17 o 22-23, donde el aminoácido libre de cisteína está en la posición 400 de la cadena pesada de acuerdo a la numeración de Kabat.
25. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el anticuerpo es monovalente y comprende una región Fc.
26. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.
27. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de la reivindicación 26, el cual se une específicamente a CD3.
28. Un polinucleótido que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

29. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 28.
30. Una célula huésped in-vitro, que comprende el vector de la reivindicación 29.
31. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-27 el cual está covalentemente unido a un agente citotóxico.
32. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el agente citotóxico se selecciona de una toxina, un agente quimioterapéutico, un residuo de fármaco, un antibiótico, un isótopo radiactivo y una enzima nucleolítica.
33. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-27 covalentemente unido a una marca de captura, una marca de detección o un soporte sólido.
34. Un inmunoconjugado de la reivindicación 33 donde el anticuerpo es covalentemente unido a una marca de captura de biotina.
35. Un inmunoconjugado de la reivindicación 34 donde el anticuerpo es covalentemente unido a una marca de detección de colorante fluorescente.
36. Un inmunoconjugado de la reivindicación 35 donde el colorante fluorescente es seleccionado de fluoresceína, rodamina, dansilo, Lissamina, cianina, ficoeritrina, rojo Texas, y un análogo de éstos.
37. Un inmunoconjugado de acuerdo a la reivindicación 33, donde el anticuerpo es covalentemente unido a una etiqueta de detección de un radionucleido de ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{177}Lu , ^{211}At , y ^{213}Bi .
38. El inmunoconjugado de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 34-38, donde el anticuerpo es covalentemente unido a una marca de detección por un ligando quelante.

39. El inmunoconjugado de la reivindicación 38, donde el ligando quelante es seleccionado de DOTA, DOPT, DOTMA, DTPA, y TETA.

40. El anticuerpo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-27, que comprende un péptido de unión a la albúmina.

41. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el péptido de unión a la albúmina se selecciona de las SEQ ID NOs: 246-250.

42. El inmunoconjugado que tiene la fórmula $Ab-(L-D)_p$, en donde:

(a) Ab es el anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1-27;

(b) L es un ligador;

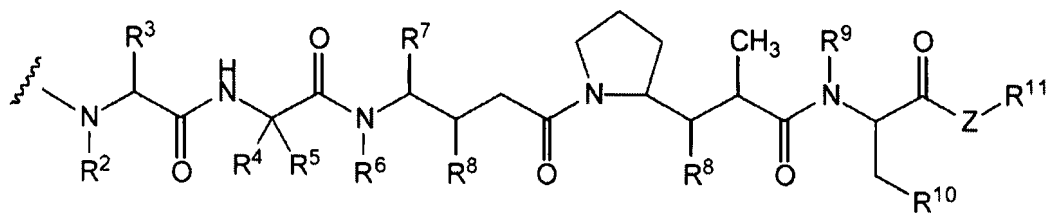
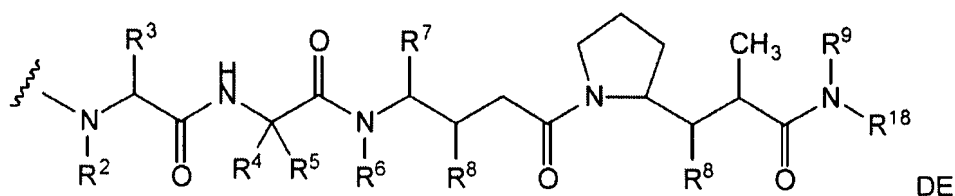
(c) D es un residuo de fármaco, y

(d) p es 1 a 8.

43. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 42, en donde L se selecciona de 6-maleimidocaproílo (MC), maleimidopropanoílo (MP), valina-citrulina (val-cit), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobenciloxycarbonilo (PAB), N-Succinimidil 4-(2-piridiltio) pentanoate (SPP), 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1 carboxilato de N-succinimidilo (SMCC), éster del ácido 4-(2-Piridilditio)butico de N-hidroxisuccinimida (SPDB), y (4-yodo-acetil) aminobenzoato de N-succinimidilo (SIAB).

44. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en donde D se selecciona del grupo que consiste en un maytansinoide, una auristatina y dolostatina.

45. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 44, en donde D es una auristatina o dolostatina, y donde D es un residuo de fármaco de fórmula DE o DF:



y donde R₂ y R₆ son cada uno metil; R₃ y R₄ son cada uno isopropil; R₇ es sec-butil; cada R₈ es independientemente seleccionado de CH₃, O-CH₃, OH, y H; R₉ es H; R₁₀ es arilo; Z es -O- o -NH-; R₁₁ es H, alquilo C1-C8, o -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃; y R₁₈ es -C(R₈)₂-C(R₈)₂-aril.

46. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43 y 44, donde D es seleccionado de MMAE y MMAF.

47. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43 y 44, donde el immunoconjugado tiene la fórmula Ab-(L-MMAE)_p, donde el valor de p está comprendido entre 2 y 5.

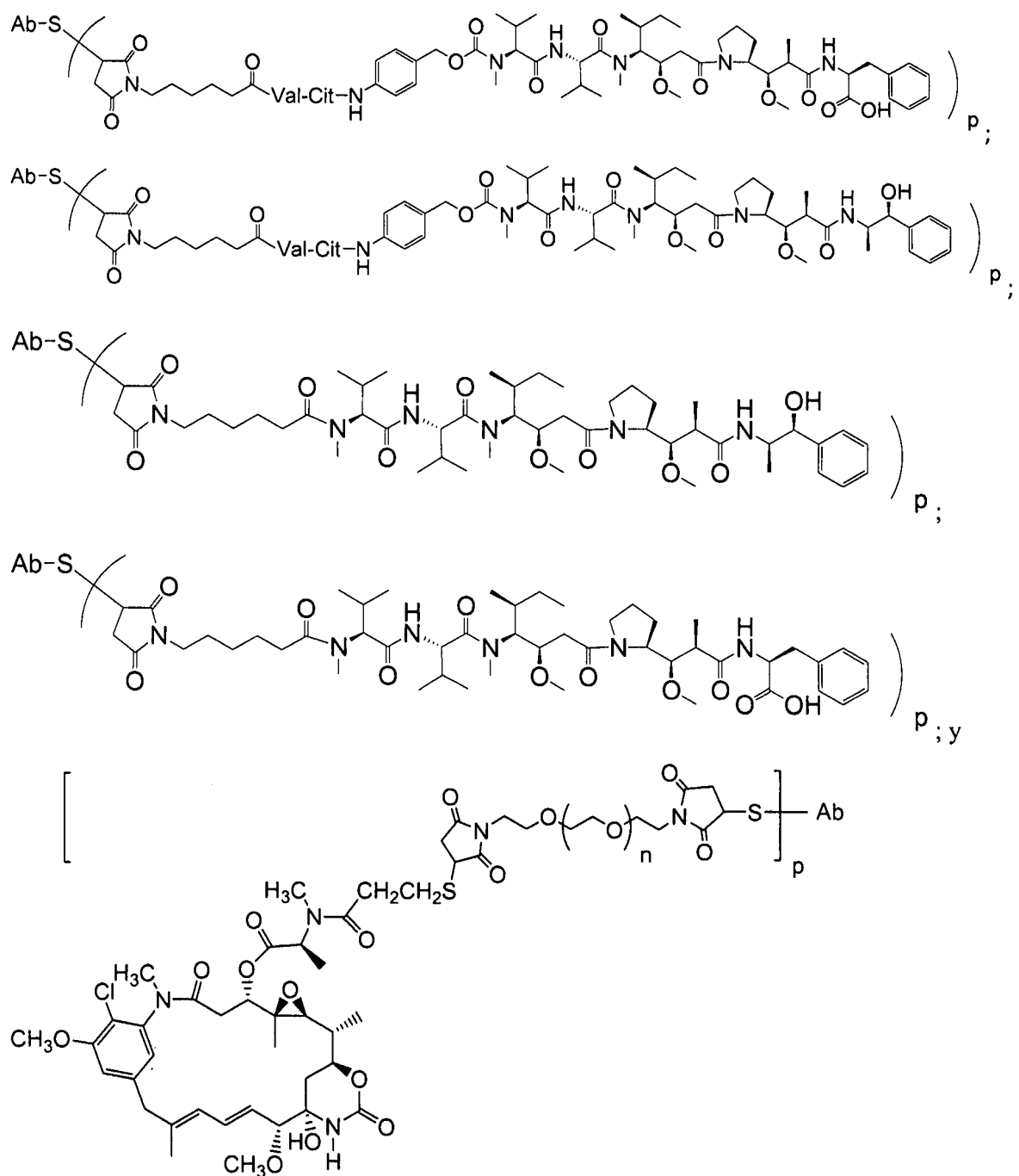
48. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43 y 44, donde el immunoconjugado tiene la fórmula Ab-(L-MMAF)_p, donde el valor de p está comprendido entre 2 y 5.

49. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43-48, donde L comprende val-cit, MC, PAB, y/o MC-PAB.

50. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, donde D es un maytansinoide.

51. El immunoconjugado de la reivindicación 50, donde el maytansinoide es seleccionado de DM1, DM3 y DM4.

52. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43-44, donde el immunoconjugado es seleccionado de la estructura:



donde Val es valina y Cit es citrulina.

53. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43-52, donde p está entre 2-4 o de 3-4.
54. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
55. Una composición farmacéutica que comprende el inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 43-53 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

56. Un método in-vitro para determinar la presencia de FcRH5 en una muestra biológica sospechosa de tener FcRH5, donde el método comprende la exposición in-vitro de tal muestra al anticuerpo de la reivindicación 1, y se determina la unión de este anticuerpo al FcRH5 en la muestra, donde la unión de tal anticuerpo al FcRH5 en la muestra es indicativo de la presencia de tal proteína en la muestra.

57. El método de la reivindicación 56 donde la muestra biológica es de un paciente sospechoso de tener un desorden proliferativo de células B.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 57 en donde el desorden proliferativo se selecciona del grupo que consiste en linfoma, linfoma no Hodgkin (NHL), NHL agresivo, NHL agresivo recidivante, NHL indolente recidivante, NHL refractario, NHL indolente refractario, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño, leucemia, leucemia de células pilosas (HCL), leucemia linfocítica aguda (ALL), y linfoma de células del manto.

59. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-58, donde el anticuerpo está covalentemente unido a una marca seleccionada de un tinte fluorescente, un radioisótopo, biotina o un complejo metal-ligando.

60. Un método de obtener un compuesto del conjugado de anticuerpo y fármaco que comprende un anticuerpo anti-FcRH5 (Ab) de acuerdo con la reivindicaciones 1-27, y un residuo de fármaco auristatina o maytansinoide (D) en donde el anticuerpo se une mediante uno o más aminoácidos de cisteína por residuo ligador (L) a D; el compuesto que tiene la Fórmula I:



donde p es 1, 2, 3, o 4; el método que comprende las etapas de:

(a) reacción de un grupo de cisteína manipulado genéticamente del anticuerpo con un reactivo ligador para formar un intermediario anticuerpo-ligador Ab-L; y

(b) reacción de Ab-L con un residuo de fármaco activado D; mediante el cual se forma el conjugado de anticuerpo y fármaco;

o que comprende las etapas de:

(a) reacción de un grupo nucleofílico de un residuo de fármaco con un reactivo ligador para formar el intermediario fármaco-ligador D-L; y

(b) reacción de D-L con un grupo de cisteína manipulado genéticamente del anticuerpo; mediante el cual se forma el conjugado de anticuerpo y fármaco.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60 que además comprende la etapa de expresar el anticuerpo en células de ovario de hámster chino (CHO).
62. El método de acuerdo con las reivindicaciones 60 y 61 que además comprende la etapa de tratar el anticuerpo expresado con un agente reductor.
63. El método de acuerdo con la reivindicación 62 en donde el agente reductor se selecciona de TCEP y DTT.
64. El método de acuerdo con las reivindicaciones 62 y 63 que además comprende la etapa de tratar el anticuerpo expresado con un agente oxidante, después de tratar con el agente reductor.
65. El método de acuerdo con la reivindicación 64 en donde el agente oxidante se selecciona de sulfato de cobre, ácido dehidroascórbico, y aire.

De: Superintendencia de Industria y Comercio [mailto:root@localhost.sic.gov.co]
Enviado el: lunes, 23 de septiembre de 2013 5:43 p. m.
Para: ANTECEDENTES MARCARIOS FIGURATIVOS; ANTECEDENTES MARCARIOS FONETICOS; REGISTRO DE SIGNOS
DISTINTIVOS; ISABELLA LECOMPTTE VERGARA
Asunto: SOLICITUD DE ANTECEDENTES MARCARIOS FIGURATIVOS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 13 225986 0000 0000 **FECHA:** 2013-09-23 17:43:21
DEP: 101 GRUPO CENTRO DE DOCUMENTACION E INFORMACION **EVE:** 322 PRESENTACION
TRA: 212 ANTECEDENTES MARCARIOS **FOLIOS:** 2
ACT: 411 PRESENTACION

Respetado
ISABELLA LECOMPTTE VERGARA
ISABELLALECOMPTTE@GMAIL.COM
BOGOTA D.C. ,

Este mensaje electrónico es generado de forma automática, para informarle que la Superintendencia de Industria y Comercio ha radicado una solicitud de ANTECEDENTES MARCARIOS FIGURATIVOS bajo el número de radicación 13 225986 .

Le solicitamos muy comedidamente proceda a realizar la revisión y verificación de la información que adjuntamos en archivo pdf, lo más pronto posible.

Si requiere información adicional, se la estaremos suministrando con el mayor de los gustos en nuestras líneas de atención o dirigiéndonos un mensaje de correo electrónico a nuestro buzón contactenos@sic.gov.co

Reciba Cordial Saludo

Administración de Servicios en Línea
Superintendencia de Industria y Comercio