

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181044- -00003-0000

Fecha: 2012-12-07 13:25:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 17

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2011/000224

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido.

Nacionalidad Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Bogotá, D.C. Colombia

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

Número de expediente:
11-181.044

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Ejerciendo la facultad que le otorga al solicitante el Art. 34 de la Decisión 486 para modificar su solicitud en cualquier momento del trámite sin ampliar el alcance de la descripción original de la invención, adjunto un Capítulo Reivindicatorio modificado, compuesto por 59 reivindicaciones. Para tal efecto, adjunto los comprobantes de pago correspondientes a: (i) modificación voluntaria, y (ii) 49 reivindicaciones adicionales. Igualmente adjunto Hojas sustitutas y su anexo explicativo.

6

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Diciembre de 2012

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de modificaciones en trámite \$120.000

☒

Comprobante de pago de la tasa de 49 reivindicaciones adicionales \$1.470.000

☒

Capitulo Reivindicatorio Modificado.

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta la cesión de Derechos.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una proteína de unión a antígeno aislada que comprende al menos un primer dominio variable de inmunoglobulina capaz de unirse a ADAMTS5 humana.
2. La proteína de unión a antígeno de la reivindicación 1, en la que dicha proteína de unión a antígeno es un anticuerpo o un fragmento del mismo.
3. La proteína de unión a antígeno de reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo.
4. La proteína de unión a antígeno de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo es de ratón, quimérico, humanizado o totalmente humano.
5. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha proteína de unión a antígeno comprende al menos una región determinante de complementariedad.
6. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha proteína de unión a antígeno es un anticuerpo monoclonal que comprende una cadena pesada que comprende la CDRH1, CDRH 2 y CDRH3 y una cadena ligera que comprende la CDRL1, CDRL 2 y CDRL 3, en el que las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de la cadena pesada se seleccionan del grupo de:
 - a) CDRH1 que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 80% con la secuencia de aminoácidos DAWMD;
 - b) CDRH2 que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 70% con la secuencia de aminoácidos EIRHKANDHAIFYXESVKG; y
 - c) CDRH3 que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 70% con la secuencia de aminoácidos TYYYGSSYGYCDV o PFAY; ylas regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera se seleccionan del grupo de:
 - d) CDRL1 que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 70% con la secuencia de aminoácidos KASQSVGTTIV o RTSENIYSYLA;
 - e) CDRL2 que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 70% con la secuencia de aminoácidos NAKTLAE o SASNRXT; y
 - f) CDRL3 que tiene una identidad de secuencia de al menos aproximadamente 70% con la secuencia de aminoácidos QQYSSYPFT o QHHYGTPWT.
7. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho polipéptido es un anticuerpo monoclonal que comprende una cadena pesada que comprende

3

la CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una cadena ligera que comprende la CDRL1, CDRL2 y CDRL 3, en el que las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de la cadena pesada se seleccionan de:

- (a) la CDRH1 es la secuencia de aminoácidos DAWMD;
- (b) la CDRH2 se selecciona de las secuencias de aminoácidos EIRHKANDHAIFYAESVKG, EIRNKANNHARHYAESVKG, EIRHKANDYAIFYDESVKG, EIRHKANDHAIFYDESVKG o DIRNTANNHATFYAESVKG, EIRHKANDHAIFYDESVKG ; y
- (c) la CDRH3 es TYYYGSSYGYCDV o PFAY; y

las regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera se seleccionan de:

- (d) la CDRL1 se selecciona de las secuencias de aminoácidos KASQSVGTTIV, RTSENIYSYLA, o KASQNVGTAVV;
- (e) la CDRL2 se selecciona de la secuencia de aminoácidos NAKTLAE, SASNRHT, SASTRYT o SASNRYT; y
- (f) la CDRL3 se selecciona de la secuencia de aminoácidos QQYSSYPFT, QHHYGTPWT, QQYVNYPFT, o QQYTSYPFT.

8. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la CDRH3 comprende la secuencia de aminoácidos PFAY.

9. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho polipéptido es un fragmento Fab o F(ab)₂.

10. La proteína de unión a antígeno de la reivindicación 1, en la que el primer dominio variable de inmunoglobulina es un dominio variable de cadena sencilla.

11. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha proteína de unión a antígeno comprende además un segundo dominio variable de inmunoglobulina capaz de unirse a un segundo antígeno.

12. La proteína de unión a antígeno de la reivindicación 11, en la que dicho segundo dominio variable de inmunoglobulina se une a al menos un antígeno seleccionado del grupo de: albúmina sérica humana, ADAMTS4, NGF, OSM, TNF- α , IL-6, VIP, TRPV1, TRPV4, ADAMTS1, Agrecano, Colágeno II, RANKL, Syndecan 4, Hedgehog, y/o IL-1.

13. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por una constante de disociación KD(off) igual o menor a aproximadamente $2,5 \times 10^{-10}$ M para ADAMTS5 humana.

14. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha proteína de unión a antígeno bloquea y/o reduce al menos una actividad de ADAMTS5.
15. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que dicha proteína de unión a antígeno bloquea y/o reduce la escisión de agrecano por ADAMTS5 en el sitio de escisión Glu³⁷³-Ala³⁷⁴.
16. La proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que dicha proteína de unión a antígeno es capaz de penetrar en el cartílago cuando se administra a un animal.
17. Un polinucleótido aislado que codifica una proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
18. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de la reivindicación 17.
19. Una composición farmacéutica que comprende al menos una de las proteínas de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
20. Una composición farmacéutica que comprende una primera proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un segundo anticuerpo monoclonal.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que dicho segundo anticuerpo monoclonal se une a un antígeno seleccionado del grupo de ADAMTS4, ADAMTS5, NGF, OSM, TNF- α , IL-6, VIP, TRPV1, TRPV4, ADAMTS1, Agrecano, Colágeno II, RANKL, y/o IL-1.
22. Un método de tratamiento de un paciente que lo necesite, que comprende administrar al menos una dosis de composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 dicho paciente.
23. El método de la reivindicación 22, en el que el paciente padece una enfermedad del cartílago.
24. El método de la reivindicación 23 en el que el paciente padece al menos una enfermedad seleccionada del grupo de: cáncer, dolor, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, artrosis, lesiones deportivas, artritis erosiva, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis de Lyme, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, enfermedades inflamatorias, degeneración del cartílago, enfermedades que afectan a la laringe, tráquea, canal auditivo, discos intervertebrales, ligamentos, tendones, cápsulas articulares o al desarrollo del hueso, degeneración de discos intervertebrales, osteopenia, o enfermedades periodontales, lesión articular aguda y/o enfermedad relacionada con destrucción

5

articular.

25. El método de la reivindicación 24, en el que paciente padece artrosis.

26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que la administración de al menos una dosis de dicha composición farmacéutica reduce la degradación de cartílago en dicho paciente.

27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, en el que la administración de al menos una dosis de dicha composición farmacéutica inhibe y/o reduce la escisión de agregano en dicho paciente.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en el que dicha composición farmacéutica se administra por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea, oral, intranasal y/o mediante un inhalador respiratorio.

29. Un anticuerpo monoclonal aislado que comprende seis CDR, en el que la CDRH1 es DAWMD (SEC ID N°: 2), la CDRH2 es EIRNKANNHARHYAESVKG (SEC ID N°: 13) y la CDRH3 es TYYYGSSYGYCDV (SEC ID N°: 18) y la CDRL1 es RTSENIYSYLA (SEC ID N°: 20), la CDRL2 es NAKTLAE (SEC ID N°: 22) y la CDRL3 es QHHYGTPWT (SEC ID N°: 27).

30. Un anticuerpo monoclonal aislado que comprende seis CDR, en el que la CDRH1 es DAWMD (SEC ID N°: 2), la CDRH2 es EIRHKANDHAIFYDESVKG (SEC ID N°: 15) y la CDRH3 es PFAY (SEC ID N°: 5) y la CDRL1 es KASQSVGTTIV (SEC ID N°: 19), la CDRL2 es SASNRHT (SEC ID N°: 23) y la CDRL3 es QQYTSYPFT (SEC ID N°: 29).

31. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une competitivamente a ADAMTS5 humana con un anticuerpo de la reivindicación 29 o de la reivindicación 30.

32. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo neutralizante de ADAMTS5 con una afinidad de al menos aproximadamente 5×10^4 litros/mol según se mide por una constante de asociación (K_a).

33. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que dicho anticuerpo comprende una región constante humana.

34. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que es de la clase de inmunoglobulina IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o IgM.

6

35. El fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en el que dicho fragmento se selecciona del grupo que consiste en Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv.
36. Una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma, que comprende un dominio V_H de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 76, 80, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142 y 144.
37. Una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma, que comprende un dominio V_L de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 78, 82, 130, 132, 134 y 146.
38. Una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma, que comprende un dominio V_H de anticuerpo de la reivindicación 36 y un dominio V_L de la reivindicación 37.
39. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 38, que comprende un dominio V_H de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 76 y un dominio V_L que comprende la SEC ID N°: 78.
40. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 38, que comprende un dominio V_H de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 80 y un dominio V_L que comprende la SEC ID N°: 82.
41. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 38, que comprende un dominio V_H de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 116, 118, 120, 122, 124, 126 y 128 y un dominio V_L que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 130, 132 y 134.
42. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 38, que comprende un dominio V_H de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 136, 138, 140, 142 y 144 y un dominio V_L que comprende la SEC ID N°: 146.
43. Una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma, que comprende una cadena pesada de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 68, 72, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 104, 106, 108, 110, 112 y 158.
44. Una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma, que comprende una cadena ligera de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 70, 74, 98, 100, 102 y 114.

X

45. Una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma, que comprende una cadena pesada de anticuerpo de la reivindicación 43 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC y una cadena ligera de anticuerpo de la reivindicación 44.

46. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 45, que comprende una cadena pesada de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 68 y una cadena ligera de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 70.

47. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 45, que comprende una cadena pesada de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 72 y una cadena ligera de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 74.

48. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 45, que comprende una cadena pesada de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 84, 86, 88, 90, 92, 94 y 96 y una cadena ligera de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 98, 100 y 102.

49. La proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma de la reivindicación 45, que comprende una cadena pesada de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 104, 106, 108, 110, 112 y 158 y una cadena ligera de anticuerpo que comprende la SEC ID N°: 114.

50. Un polinucleótido aislado que codifica un dominio V_H de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 76, 80, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142 y 144.

51. El polinucleótido aislado de la reivindicación 50 en el que dicho polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en las SEC ID N°: 75, 79, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 143 y 159.

52. Un polinucleótido aislado que codifica un dominio V_L de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 78, 82, 130, 132, 134 y 146.

53. El polinucleótido aislado de la reivindicación 52, en el que dicho polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en las SEC ID N°: 77, 81, 129, 131, 133 y 145.

54. Un polinucleótido aislado que codifica una cadena pesada de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 68, 72, 84, 86, 88,



90, 92, 94, 96, 104, 106, 108, 110, 112 y 158.

55. El polinucleótido aislado de la reivindicación 54, en el que dicho polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en la SEC ID N°: 67, 71, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 103, 105, 107, 109, 111 y 159.

56. Un polinucleótido aislado que codifica una cadena ligera de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N°: 70, 74, 98, 100, 102 y 114.

57. El polinucleótido aislado de la reivindicación 56, en el que dicho polinucleótido selecciona del grupo que consiste en las SEC ID N°: 69, 73, 97, 99, 101 y 115.

58. Un método para tratar a un paciente que lo necesite, que comprende administrar al menos una proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a dicho paciente.

59. Un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo neutralizante de ADAMTS5 con una constante de disociación (Kd) menor que aproximadamente 5×10^{-4} litro/segundo.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

En las Reivindicaciones 19 y 20 se modifican las dependencias, quedando estas Reivindicaciones dependientes de las Reivindicaciones 1 a 16, lo cual supera un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 62.

En la Reivindicación 28 se agrega “intraarticular, subcutánea”, dicha adición supera un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 63.

En la Reivindicación 32 se reemplaza “ 1×10^8 ” por “ 5×10^4 ”, lo cual supera un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 64.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

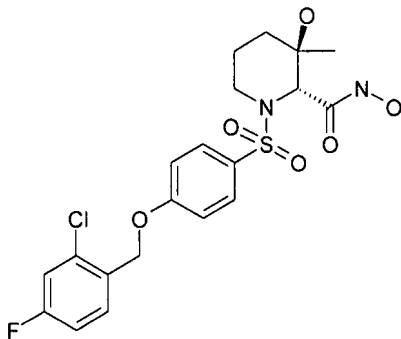
En la Hoja Sustituta 17 se adiciona “En ciertas realizaciones, las proteínas de unión a antígeno de la presente invención tienen una afinidad de al menos aproximadamente 5×10^4 litro/mol, 1×10^5 litro/mol, 5×10^5 litro/mol o 1×10^6 litro/mol medida por una constante de asociación (Ka). En otra realización, las proteínas de unión a antígeno de la presente invención se unen a un epítipo neutralizante de ADAMTS5 humano con una constante de disociación (Kd) menor que aproximadamente 5×10^{-4} litro/segundo, 1×10^{-5} litro/segundo, 5×10^{-5} litro/segundo o 1×10^{-6} litro/segundo.” Que soluciona un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 18.

En la Hoja Sustituta 23 se adiciona: “En ciertas realizaciones, Thr4 de NAKTLAE (SEC ID N°: 22) es leucina, isoleucina o metionina. En ciertas realizaciones, His3 de QHHYGTPWT (SEC ID N°:27) es valina. En ciertas realizaciones, Gly5 de QHHYGTPWT (SEC ID N°:27) es triptófano, tirosina, fenilalanina, o metionina. En ciertas realizaciones, His9 de EIRNKANNHARHYAESVKG (SEC ID N°:13) es fenilalanina o tirosina. En ciertas realizaciones, Ser6 de TYYYGSSYGYCDV (SEC ID N°:18) es fenilalanina o tirosina.”, esta adición soluciona un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968, página 24.

En la Hoja Sustituta 36 se adiciona: “En ciertas realizaciones la ADAMTS es ADAMTS4 o ADAMTS5”, “los mAbs” y “7B4.1E11” que solucionan un error de traducción y encuentran soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 37.

En la Hoja sustituta 37 se adiciona: “En otra realización, la presente invención se refiere a un anticuerpo que neutraliza la actividad enzimática de AMAMTS5, y en la que el anticuerpo se une simultáneamente a los dominios catalítico y desintegrina con una KD menor que aproximadamente 1×10^{-9} o 2×10^{-10} medido mediante BiaCore u Octet QK.” que soluciona un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 38.

En la Hoja Sustituta 44 se adiciona “(número CAS 329040-94-0)”, que solucionan un error de traducción y encuentran soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 45, y adicionalmente añade la siguiente estructura, que soluciona un error de traducción, y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968, página 46:



GSK571949

En la Hoja sustituta de la Pagina 51 se inserta “Todos los mAbs en este experimento contenían porciones Fc completamente funcionales (es decir, no eran Fc inutilizados).” lo cual soluciona un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 54.

En la Hoja Sustituta 55 se corrige “figura 12” por “figura 13” y se adiciona “y 7B4.1E11.” que soluciona un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 57.

En la Hoja Sustituta de la Pagina 57 se agregan las siguientes especificaciones a la tabla:

Región variable de cadena pesada de 12F4.1H7	32	147
Región variable de cadena pesada de 1G10.1C9	33	157
Región variable de cadena pesada de 2D3.1D4	34	151
Región variable de cadena pesada de 3A12.1D7	35	153
Región variable de cadena pesada de 5F10.1H6	36	155
Región variable de cadena pesada de 7B4.1E11	37	149
Región variable de cadena ligera de 2D3.1D4	38	152
Región variable de cadena ligera de 3A12.1D7	39	154
Región variable de cadena ligera de 5F10.1H6	40	156
Región variable de cadena ligera de 7B4.1E11	41	150
Región variable de cadena ligera de 12F4.1H7	42	148
Cadena pesada de 2F4 H4L0 IgG1m(AA)	158	159

Lo cual soluciona un error de transcripción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 página 59.

En la Hoja Sustituta de la pagina 10/10 correspondiente a la figura 13 se adiciona una figura que soluciona un error de traducción y encuentra soporte en la publicación internacional WO2011/002968 pagina 10/10 correspondiente a las figuras.

12

isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, ornitina, prolina, serina, taurina y tirosina;

la CDRL2 se selecciona de las secuencias de aminoácidos NAKTLAE (SEC ID N°: 22), SASNRHT (SEC ID N°: 23), SASTRYT (SEC ID N°: 24) o SASNRYT (SEC ID N°: 25), en las que cualquier aminoácido de las SEC ID N°: 22-25 se sustituye en una posición por un aminoácido seleccionado de histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, ornitina, prolina, serina, taurina y tirosina; y

la CDRL3 se selecciona de las secuencias de aminoácidos QQYSSYPFT (SEC ID N°: 26), QHHYGTPWT (SEC ID N°: 27), QQYVNYPFT (SEC ID N°: 28) o QQYTSYPFT (SEC ID N°: 29), en las que cualquier aminoácido de las SEC ID N°: 26-29 se sustituye en una posición por un aminoácido seleccionado de histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, ornitina, prolina, serina, taurina y tirosina.

En ciertas realizaciones, Thr4 de NAKTLAE (SEC ID N°: 22) es leucina, isoleucina o metionina. En ciertas realizaciones, His3 de QHHYGTPWT (SEC ID N°: 27) es valina. En ciertas realizaciones, Gly5 de QHHYGTPWT (SEC ID N°: 27) es triptófano, tirosina, fenilalanina, o metionina. En ciertas realizaciones, His9 de EIRNKANNHARHYAESVKG (SEC ID N°: 13) es fenilalanina o tirosina. En ciertas realizaciones, Ser6 de TYYYGSSYGYCDV (SEC ID N°: 18) es fenilalanina o tirosina.

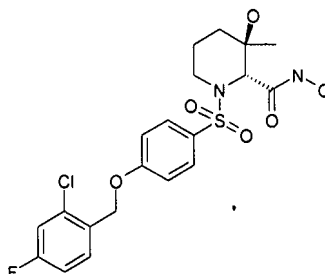
Las CDRL1, L2, L3, H1 y H2 tienden a presentar estructuralmente una de un número finito de conformaciones de cadena principal. La clase de estructura canónica particular de una CDR se define tanto por la longitud de la CDR como por el empaquetamiento de bucles, determinado por restos localizados en posiciones clave tanto en las CDR como en las regiones flanqueantes (restos estructuralmente determinantes o SDR). Martin y Thornton (1996; J Mol Biol 263: 800-815) han generado un método automático para definir los moldes canónicos de "restos clave". Se usa análisis de grupos para definir las clases canónicas para conjuntos de CDR y después se identifican moldes canónicos por análisis de interacciones hidrófobas enterradas, restos de formación de enlaces de hidrógeno y glicinas y prolinas conservadas. Las CDR de secuencias de anticuerpos pueden asignarse a clases canónicas por comparación de las secuencias con los moldes de restos clave y puntuación de cada molde usando matrices de identidad o similitud.

Se proporcionan a continuación ejemplos de canónicos de CDR dentro del alcance de la invención. La numeración de aminoácidos usada es la de Kabat.

Los ejemplos de canónicos para la CDRH1 como se expone en la SEC ID N°: 144 o una variante de la misma son: la Ala 32 se sustituye por Ile, His, Tyr, Phe, Thr, Asn, Cys, Glu o Asp; el Trp 33 se sustituye por Tyr, Ala, Gly, Thr, Leu o Val; la Met 34 se sustituye por Ile, Val o Trp; y el Asp 35 se sustituye por His, Glu, Asn, Gln, Ser, Tyr o Thr.

23

anticuerpo anti-ADAMTS4 seleccionado (denominado 7E8.1E3) o un inhibidor de agrecanasa/MMP conocido, mostrado como GSK571949 (número CAS 329040-94-0) a continuación. Cada condición de tratamiento se ensayó en múltiplos de 8 en cada placa donante. Se midió la inhibición de la liberación de neoepítipo ARGSVIL (SEC ID N°: 1) para cada muestra en numerosos puntos a lo largo del transcurso del experimento.



GSK571949

Como se ha descrito anteriormente, la escisión de agrecano por agrecanasa se produce típicamente en una región conservada dentro del dominio interglobular del agrecano. La escisión enzimática producirá un fragmento liberado que contiene un neoepítipo con una secuencia de aminoácidos N-terminal (ARGSVIL) del agrecano. Este neoepítipo de escisión puede detectarse y cuantificarse usando un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a las formas escindidas, pero no al agrecano intacto. Tanto los anticuerpos contra ADAMTS5 como el inhibidor de ADAMTS5 mostraban una inhibición significativamente superior de la liberación de ARGSVIL que el control y el anticuerpo contra ADAMTS4. Un resumen del porcentaje de inhibición de la liberación de ARGSVIL se muestra en la Figura 1. Los resultados demuestran que los mAbs específicos de ADAMTS5 son capaces de inhibir la degradación en un índice de aproximadamente 70% durante el periodo de evaluación de 2-3 semanas en comparación con un compuesto de control de ensayo molecular pequeño. Estos resultados son uniformes dentro de y entre muchas muestras de donantes individuales.

Ejemplo 5 - Respuesta a la Dosis de Anticuerpo contra ADAMTS5 en Explante de Cartílago OA Humano

Se ensayó el porcentaje de inhibición de la liberación de ARGSVIL como se describe en el Ejemplo 4 para determinar la respuesta de la dosis de un anticuerpo anti-ADAMTS5 seleccionado (véase la Figura 2). Se ensayó el anticuerpo murino 7B4.1E11 a las dosis siguientes: 1340 nM, 670 nM, 335 nM, 81,25 nM. También se usó inhibidor de agrecanasa/MMP de control. El porcentaje de liberación de ARGSVIL era inferior con las mayores dosis de anti-ADAMTS5 y disminuía tras el tratamiento con dosis inferiores. Se usaron dosis de tratamiento con anticuerpo de control de isotipo correspondiente (no se muestra) para determinar la inhibición de 0% y se usó una sola dosis eficaz de GSK571949 para calcular la inhibición de 100%. Este tratamiento con mAb demuestra una respuesta a la dosis que parece alcanzar un efecto máximo a la dosis de 670 nM (Figura 2). Sin embargo, debería observarse que estaban representados más donantes ($n = 22$) en el punto de dosis de 670 nM mientras que las otras dosis incluían menos donantes ($n \leq 5$).

Ejemplo 6 - Estudios *in vivo* de DMM

Se indujo OA en ratones usando un modelo de Desestabilización de Menisco Medial

14

instrumentos.

El mAb CS humanizado (12F4 H4L0) presenta una afinidad global (KD) de 38,3 pM según se mide en el formato de antígeno abajo en el sistema Octet QK. El mAb 12F4 H4L0 demuestra una KD de 85 pM, en el formato de mAb abajo en el sistema Biacore. El 7B4 H0L0 mostrado como referencia, presenta una KD de 205 y 869 pM en los sistemas Octet QK y Biacore respectivamente. Se muestran valores de afinidad para las formas murina y quimérica de cada mAb en la presente memoria como referencia para demostrar que se conserva la afinidad después de la humanización. Todos los mAbs en este experimento contenían porciones Fc completamente funcionales (es decir, no eran Fc inutilizados).



Descripciones de secuencia	Identificador de secuencia (SEC ID N°)	
	secuencia de aminoácidos	secuencia de ADN
Cadena ligera L1 de 7B4	100	99
Cadena ligera L2 de 7B4	102	101
Cadena pesada H0 de 12F4	104	103
Cadena pesada H1 de 12F4	106	105
Cadena pesada H2 de 12F4	108	107
Cadena pesada H3 de 12F4	110	109
Cadena pesada H4 de 12F4	112	111
Cadena ligera L0 de 12F4	114	113
Región variable de cadena pesada H0 de 7B4	116	115
Región variable de cadena pesada H1 de 7B4	118	117
Región variable de cadena pesada H2 de 7B4	120	119
Región variable de cadena pesada H3 de 7B4	122	121
Región variable de cadena pesada H4 de 7B4	124	123
Región variable de cadena pesada H5 de 7B4	126	125
Región variable de cadena pesada H6 de 7B4	128	127
Región variable de cadena ligera L0 de 7B4	130	129
Región variable de cadena ligera L1 de 7B4	132	131
Región variable de cadena ligera L2 de 7B4	134	133
Región variable de cadena pesada H0 de 12F4	136	135
Región variable de cadena pesada H1 de 12F4	138	137
Región variable de cadena pesada H2 de 12F4	140	139
Región variable de cadena pesada H3 de 12F4	142	141
Región variable de cadena pesada H4 de 12F4	144	143
Región variable de cadena ligera L0 de 12F4	146	145
Región variable de cadena pesada de 12F4.1H7	32	147
Región variable de cadena pesada de 1G10.1C9	33	157
Región variable de cadena pesada de 2D3.1D4	34	151
Región variable de cadena pesada de 3A12.1D7	35	153
Región variable de cadena pesada de 5F10.1H6	36	155
Región variable de cadena pesada de 7B4.1E11	37	149
Región variable de cadena ligera de 2D3.1D4	38	152
Región variable de cadena ligera de 3A12.1D7	39	154
Región variable de cadena ligera de 5F10.1H6	40	156
Región variable de cadena ligera de 7B4.1E11	41	150
Región variable de cadena ligera de 12F4.1H7	42	148
Cadena pesada de 2F4 H4L0 IgG1m(AA)	158	159

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 135598

Bogotá D.C., Diciembre 07 de 2012 - 10:22:36

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532933446	06/12/2012	12.220.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-181044-00003-0000
Fecha: 2012-12-07 13:25:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 17

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

Diciembre 7 de 2012 - 10:22:44

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 135584

Bogotá D.C., Diciembre 07 de 2012 - 10:22:36

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532933446	06/12/2012	12.220.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
49 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.470.000.00
				\$1.470.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181044- -00003-0000

Fecha: 2012-12-07 13:25:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 17

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

, Diciembre 7 de 2012 - 10:22:44