

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-048853- -00010-0000

Fecha: 2010-10-29 15:12:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

REF: Expediente No. **05-048.853**

Patente de Invención: **"ANTICUERPOS ANTI-CD33 Y METODO
PARA TRATAMIENTO DE LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA UTILIZANDO LOS
MISMOS"**

Solicitud Internacional: **PCT/US2003/032737**

Titular: **IMMUNOGEN, INC.**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO NO. 08771 Y CONCEPTO TECNICO No .4059 DE 9 DE JULIO DE 2010

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **IMMUNOGEN, INC**, domiciliado en 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de America; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.08771 y Concepto Técnico No. 4059, notificado por fijación en lista de 9 de julio de 2010, y cuya prorroga de términos fue presentada mediante escrito presentado ante su Despacho el 29 de septiembre de 2010, me permito:

I. **Manifestar:**

1. **Enmiendas a las reivindicaciones** **De las reivindicaciones**

Atendiendo la buena sugerencia del examinador y teniendo en cuenta las objeciones realizadas en el examen de patentabilidad se presenta un nuevo capítulo de reivindicaciones.

En cuanto a las observaciones del examinador con relación a la reivindicación 1, se considera que esta cubre anticuerpos aislados que nos son considerados invenciones conforme lo establece el Artículo 15 literal b) de la D486, con respecto a este punto nos permitimos hacer las siguientes aclaraciones:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 05-048853
Pagina 2 de 4

No estamos de acuerdo con lo que señala el examinador, toda vez que los anticuerpos tal y como son presentados y enseñados en la presente solicitud no se encuentran en la naturaleza. Afirmar que según lo que se enseña en la especificaciones, CD33 es una glicoproteína de transmembrana de aminoácido 364 expresada en la superficie de células, no es cierto, toda vez que el cuerpo no está en capacidad de librarse eficientemente para deshacerse por sí solo de las células positivas CD33 que son perjudiciales (ejemplo, clonogénico, células de leucemia mieloide aguda (AML). Por tanto, consideramos que la afirmación del examinador, en cuanto a que lo reivindicado por la presente solicitud existe en la naturaleza contradice lo enseñado en la descripción y las evidencias científicas, citadas en la descripción, reveladas en toda la literatura. Especificaciones, entre otras, pagina 1-2. Adicionalmente, el anticuerpo del solicitante fue sometido a numerosos procedimientos "no-natural", como se evidencia en las especificaciones, entre otras, páginas 27-49.

Adicionalmente, consideramos que la posición del examinador es inconsistente con relación al Artículo 33 y 27.1 del TRIPS, que establece:

Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial

Puesto, que la presente solicitud llena todos los requisitos, es decir, es nueva, no se encuentra en la naturaleza, tiene actividad inventiva y es susceptible de aplicación industrial.

En cuanto a las objeciones a las reivindicaciones 37-56, las mismas han sido modificadas para que cumplan lo dispuesto por el Artículo 20 de la Decisión 486. Adicionalmente, nos permitimos comentar que estas reivindicaciones se refieren a métodos ex vivo, que explícitamente excluyen métodos de tratamiento un humano intacto, que son los métodos no aceptados por nuestra legislación.

2. Estado de la técnica

Considera el examinador que las reivindicaciones 3 y 6 se ven afectadas por los documentos señalados en la acción oficial. Al respecto nos permitimos comentar:

Schultz, et al. no divulga lo que la presente solicitud reivindica. Para demostrar lo anterior estamos anexando las secuencias de la presente solicitud **SEQ ID NO:7 versus B9E9, C2B8 y 1F5**, en donde el porcentaje de identidad es 26% y 81%; 27% y 81%; 26% y 79%, respectivamente. Como la reivindicación 6 divulga un anticuerpo o un anticuerpo fragmentado que tiene por lo menos 90% de identidad a **SEQ ID NO:8**, por lo tanto la referencia citada por el examinador no anticipa la invención de la presente solicitud.

Como lo expresa el examinador las secuencias no son iguales, por tanto NO pueden ser consideradas obvias, puesto que presentan diferencias que las hacen diferentes y es ahí donde precisamente deben considerarse novedosas e inventivas.

D2 tampoco anticipa la invención de la presente solicitud. Afirmamos que D2 indica que el total del RNA fue preparado de B9E9 células hibridoma expresando murina IgG2a anti-CD20 mAB, ninguna célula expresando el anti-CD33 mAbs de la presente solicitud. Página 6663, Materiales y Métodos. Las referencias citadas indican, "los fragmentos del VH y VL DNA fueron ampliados del B9E9 célula en línea hibridoma que expresa el murina IgG2a anticuerpo anti-CD20" por tanto uniendo a B9E9 scFvSA, no un anticuerpo específico anti-CD33. Página 6665.

Basados en la información contenida en la referencias citadas, una persona versada en la materia o un técnico que medianamente conozca el arte no hubiera llegado al resultado de la presente invención ni hubiera obtenido un anticuerpo anti-CD33, sino hubiera llegado a otra resultado como la producción de anticuerpos, pero no los señalados en la presente solicitud. Por tanto llegamos a la conclusión de los científicos que es "la fusión de B9E9 scFV al termino NH2 de cada subunidad de strepavidina que tuvo un efecto insignificante sobre los requisitos estructurales terciarios y cuaternarios del strepavidin para mediar la alta ligadura de la biotina, significando una afinidad para CD20, no CD33, fue y será una razón esperada para su obtención, aun después de conjugarse.

Precisamente el enlace y construcción de las moléculas del anticuerpo son diferentes con respecto a los D1 y D2, resultado que no sería obvio para cualquier técnico medio, pues este resultado se obtuvo después de muchas investigaciones, ensayos y experimentos realizados por el solicitante que llevaron al efecto de la solicitud en estudio, por tanto no es aceptable decir que afectan la solicitud por considerarse similares.

Con respecto al documento WO 94/10332 (d1), las referencias citadas no divulgan lo que la invención recita en la reivindicación 3. Para demostrar esto, se anexan las SEQ ID NO:8 versus 022MUVK y 022HUVK, en donde el porcentaje de identidad es 91% y 76%, respectivamente. La reivindicación 3 enseña un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que contiene por lo menos un 90% de identidad a la SEQ ID NO: 8.

Por tanto el documento WO 94/10332 fracasa en anticipar lo que la presente solicitud pretende proteger como invención, porque la referencia D1 divulga "anticuerpo humanizado como se describe, que son específicos a un Fc receptor (FcR). El resumen de D1, señala" el anticuerpo mab 22 es específico para el receptor Fc..... D1, pagina 4 línea 3. Por tanto, una persona versada en la materia lo llevaría a una ruta diferente de la presente solicitud y por lo tanto obtendría un anticuerpo específico para un receptor Fc, **NO** CD33.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 05-048853
Pagina 4 de 4

De acuerdo a lo anterior, consideramos que se han subsanados todos y cada uno de las objeciones expuestas por el examinador, por tanto creemos que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene materia nueva susceptible de considerarse con suficiente nivel inventivo, conforme lo establece la Decisión 486, para ser concedido el privilegio de invención que se solicita por medio de las reivindicaciones que ahora se presentan.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

II.- ANEXO:

- (i) Capitulo reivindicatorio.
- (ii) Secuencias

III.- PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones que se presenta, así como los argumentos expuesto, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486

Atentamente,


HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de enlace de epítopo del mismo, que comprende por lo menos una región de determinación complementaria, que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en NOs. ID. SEC.:1-6:en donde específicamente dicho anticuerpo se enlaza a un D33.

2. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítopo del mismo, que comprende por lo menos una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en el que dicha región variable de cadena pesada incluye tres regiones de determinación complementarias que tienen secuencias de aminoácidos representadas NO. ID. SECs. :1-3, respectivamente,

y en el que dicha región variable de cadena ligera incluye tres regiones de determinación complementarias que tienen secuencias de aminoácidos representadas por NO. ID. SEC.s: 4-6, respectivamente,

3. Un anticuerpo o un fragmento de enlace de epítopo del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena pesada tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 7+

4. Un anticuerpo o un fragmento de enlace de epítopo del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena pesada tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.:7÷

5. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítopo del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácido representada por NO. ID. SEC.: 7÷

6. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítopo del mismo de

conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO.ID.SEC.: 8+

5 7. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 8+

10 8. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 8+

15 9. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena pesada tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 9+

20 10. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena pesada tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 9+

25 11. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 9+;

30 12. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO-

ID. SEC.: 10+

13. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia a dicha secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 10+:

14. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 10+

15. Un anticuerpo purificado o fragmento de enlace de epítipo del mismo que se enlaza específicamente a CD33, caracterizado porque la porción de región variable de cadena pesada de dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo tiene una secuencia de aminoácido representada por NO. ID. SEC.: 7+

y en el que la porción de la región variable de cadena ligera de dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo tiene una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 8+

16. Un anticuerpo humanizado o recubierto o un fragmento de enlace de epítipo del mismo, que se enlaza específicamente CD33, caracterizado porque la porción de la región de cadena pesada de dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo tiene una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 9:

y en el que la porción de la región variable de cadena ligera de dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo tiene una secuencia de aminoácidos representada por NO. ID. SEC.: 10+

17. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, enlazado a un fármaco o profármaco.

18. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo, de conformidad con la

reivindicación 2, relacionado a un fármaco o profármaco.

19. El inmunoconjugado de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque dicho fármaco o profármaco es seleccionado del grupo que consiste de un maitansinoide, un taxoide, CC-1065, un CC-
5 1065 análogo, dolastatina, dolastatina análoga, metotrexato, daunorubicina, doxorubicina, vincristina, vinblastina, melfalan, mitomicina C, clorambucil, caliqueamicina y derivados del mismo.

20. El inmunoconjugado de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque dicho fármaco o profármaco es seleccionado del
10 grupo que consiste de un maitansinoide, un taxoide, CC-1065, un CC-1065 análogo, dolastatina, dolastatina análoga, metotrexato, daunorubicina, doxorubicina, vincristina, vinblastina, melfalan, mitomicina C, clorambucil, caliqueamicina y derivados del mismo.

21. Una composición que consta del anticuerpo o fragmento de
15 enlace de epítipo del mismo de conformidad con la reivindicación 1 y un fármaco o profármaco.

22. Una composición que consta del anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de conformidad con la reivindicación 2 y un fármaco o profármaco.

20 23. Una composición farmacéutica que consta del anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de conformidad con la reivindicación 1 y un agente farmaceuticamente aceptable.

24. Una composición farmacéutica que consta del anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de conformidad con la
25 reivindicación 2 y un agente farmaceuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica que consta del inmunoconjugado de conformidad con la reivindicación 17 y un agente farmaceuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que consta del
30 inmunoconjugado de conformidad con la reivindicación 18 y un agente farmaceuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica que consta de la composición de conformidad con la reivindicación 21 y un agente farmaceuticamente aceptable.

28. Una composición farmacéutica que consta de la composición de conformidad con la reivindicación 22 y un agente farmaceuticamente aceptable.

29. Un reactivo de diagnóstico que consta del anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo está etiquetado.

30. Un reactivo de diagnóstico que consta del anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo está etiquetado.

31. El reactivo diagnóstico de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque dicha etiqueta fue seleccionada del grupo que consta de una etiqueta de biotina, una etiqueta de enzima, una radio etiqueta, fluoroforo, cromóforo, un agente de imagen y un ion metálico.

32. El reactivo diagnóstico de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque dicha etiqueta fue seleccionada del grupo que consta de una etiqueta biotina, una etiqueta de encima, una radio etiqueta, fluoroforo, cromóforo, un agente de imagen y un ion metálico.

33. Un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de la célula que expresa CD33 que consta en poner en contacto dicha célula con el anticuerpo o fragmento de enlace de epítope del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

34. Un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de la célula expresada por CD33 que consta en poner en contacto dicha célula con el inmunoconjugado de conformidad con la reivindicación 17 o 18.

35. Un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de la célula expresada por CD33 que consta en poner en contacto dicha célula con

la composición de conformidad con la reivindicación 21 o 22.

36. Un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de la célula expresada por CD33 que consta en poner en contacto dicha célula con la composición farmacéutica seleccionada de las reivindicaciones 23-
5 28.

37. Un método *ex vivo* para tratar a un sujeto con una enfermedad en el que se expresa CD33, que consta de administrar una cantidad efectiva del anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de la reivindicación 1 o 2.

10 38. Un método *ex vivo* para tratar a una muestra en el que se expresa CD33, que consta de administrar una cantidad efectiva del inmunoconjugado de la reivindicación 17 o 18.

39. Un método *ex vivo* para tratar para tratar una muestra en el que se expresa CD33, que consta de administrar una cantidad efectiva
15 de la composición de la reivindicación 21 o 22.

40. Un método *ex vivo* para tratar para tratar una muestra en el que se expresa CD33, que consta de administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 23 o 24.

41. Un método *ex vivo* para tratar una muestra en el que se
20 expresa CD33, que consta de administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 25 o 26.

42. Un método *ex vivo* para tratar una muestra en el que se expresa CD33, que consta de administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 27 o 28.

25 43. Un método *ex vivo* para tratar una muestra en el que se expresa CD33, que consta en poner en contacto una o más células de dicho sujeto *ex vivo* con una cantidad efectiva de anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de la reivindicación 1 o 2.

44. Un método *ex vivo* para tratar una muestra en el que se
30 expresa CD33, que consta en poner en contacto una o más células de dicho sujeto *ex vivo* con una cantidad efectiva de inmunoconjugado de

la reivindicación 17 o 18.

45. Un método *ex vivo* para tratar una muestra en el que se expresa CD33, que consta en poner en contacto una o más células de dicha muestra *ex vivo* con una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 21 o 22.

46. Un método *ex vivo* para tratar una muestra en el que se expresa CD33, que consta en poner en contacto una o más células de dicha muestra *ex vivo* con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica seleccionada a partir de las reivindicaciones 23-28.

47. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (MDS), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia promielocítica (PML).

48. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

49. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

50. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

51. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque dicha enfermedad es una

enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

52. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

53. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

54. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

55. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

56. Un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que consta del síndrome de mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

57. Un método para determinar si una muestra biológica contiene una célula cancerígena mieloginosa que comprende:

(a) poner en contacto dicha muestra con el reactivo de

diagnóstico de la reivindicación 29 o 30 y

(b) detectar la distribución de dicho reactivo contenido en la muestra.

58. El método de diagnóstico de conformidad con la
5 reivindicación 57, caracterizado porque dicho cáncer es un cáncer seleccionado del grupo que consta de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia promielocítica (LMP).

59. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo mejorado que se enlaza específicamente a CD33, dicho anticuerpo o
10 fragmento del anticuerpo mejorado preparado por:

(a) proporcionar ADN que codifique el anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo que consta de por lo menos uno de la NO. ID. SEC.: 7 y NO. ID. SEC.: 8

(b) introducir por lo menos una mutación, supresión, inserción o
15 adición de nucleótido a dicho ADN de tal forma que se cambie la secuencia del aminoácido de dicho o anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo que codifica dicho ADN;

(c) expresar dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo;

(d) dicha revisión que expresa el anticuerpo o fragmento de
20 enlace de epítipo para dicha mejoría, de ese modo preparando un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo mejorado.

60. Un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo mejorado que se enlaza específicamente con CD33, dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo mejorado preparado por:

25 (a) proporcionar ADN que codifique el anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo que consta de por lo menos uno del NO. ID. SEC.: 9 y NO. ID. SEC.: 10.

(b) introducir por lo menos una mutación, supresión, inserción o
30 adición de nucleótido a dicho ADN de tal forma que se cambie la secuencia del aminoácido de dicho o anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo codificador dicho ADN;

(c) expresar dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo;

(d) tamizar el anticuerpo expresado o fragmento de enlace de epítipo para dicha mejoría, preparando de ese modo un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo mejorado.

5 61. El anticuerpo o fragmento epítipo mejorado de conformidad con la reivindicación 59 o 60, caracterizado porque dicha mejoría es un aumento en la afinidad del CD33.

10 62. El anticuerpo o fragmento epítipo mejorado de conformidad con la reivindicación 59 o 60, caracterizado porque por lo menos se realiza una mutación, supresión, inserción o adición del nucleótido por medio de un método seleccionado del grupo que consiste de mutagénesis dirigida de sitio mediada por oligonucleótido, mutagénesis de casete, PCR propenso al error, redistribución de ADN y uso de las cepas de mutación de *E. coli*.

15 63. Un polinucleótido aislado que codifica el anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

20 64. Un polinucleótido aislado que codifica una cadena ligera o pesada del anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

65. Un vector recombinante que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 63.

66. Un vector recombinante que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 64.

25 67. Una célula huésped transformada con el vector recombinante de conformidad con la reivindicación 65.

68. Una célula huésped transformada con el vector recombinante de conformidad con la reivindicación 66.

30 69. Un método para producir un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo con la habilidad de enlazarse a CD33, dicho método consta de (a) cultivar una célula huésped de

conformidad con la reivindicación 67 bajo ciertas condiciones tales que dicha célula huésped exprese el anticuerpo o un fragmento de enlace de epítotope, y

(b) tomar el anticuerpo o un fragmento de enlace de epítotope ahí expresado.

70. Un método para producir un anticuerpo o un fragmento de enlace de epítotope del mismo con la habilidad de enlazarse a CD33, dicho método consta de (a) cultivar una célula huésped de conformidad con la reivindicación 68 bajo condiciones tales que dicha célula huésped exprese el anticuerpo o un fragmento de enlace de epítotope, y (b) recolectar el anticuerpo o un fragmento de enlace de epítotope así expresado.

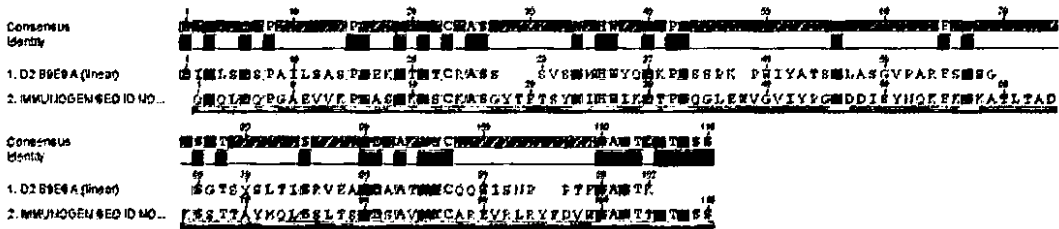
71. Un método para obtener CD33 a partir del material biológico, dicho método consta de:

(a) poner en contacto el material biológico con el anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 2,

(b) permitir que el anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope de la reivindicación 1 o 2 se enlace con CD33 en dicho material biológico, y

(c) aislar el anticuerpo o fragmento de enlace de epítotope que delimita el CD33 del material biológico, de ese modo se obtiene CD33 de un material biológico.

SEQ ID NO:7 B9E9 (A)



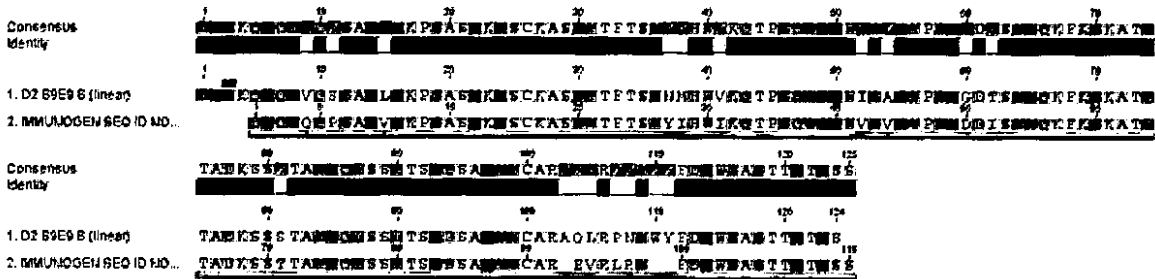
>Protein alignment 33 Alignment of 2 sequences: D2 B9E9 A, IMMUNOGEN SEQ ID NO: 7

Score = 79.0, Identities = 32/119 (26%), Positives = 49/119 (41%), Gaps = 18/119 (15%)

D2 B9E9 A 1 DIVLSQSPAILASPGKVTMTICRASS---SVSYMHVYQKPGSSPK-PHIYATSNLA
V Q P PG V M+CAS + Y+HW +Q PG + + N
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 1 -QVQLQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQIPGQGLEWVGVIYPGND

D2 B9E9 A 67 VPAKFSGSG-----SGTISYSLTISRVEAEOAATYYCQOWISNP--PTFGASTK-----
+F G S T+ + +S + +EO+A YYC + + +CACT
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 60 YHQRFKGKATLTADKSSSTIATMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTIVTS

SEQ ID NO:7 B9E9 (B)



>Protein alignment 34 Alignment of 2 sequences: D2 B9E9 B, IMMUNOGEN SEQ ID NO: 7

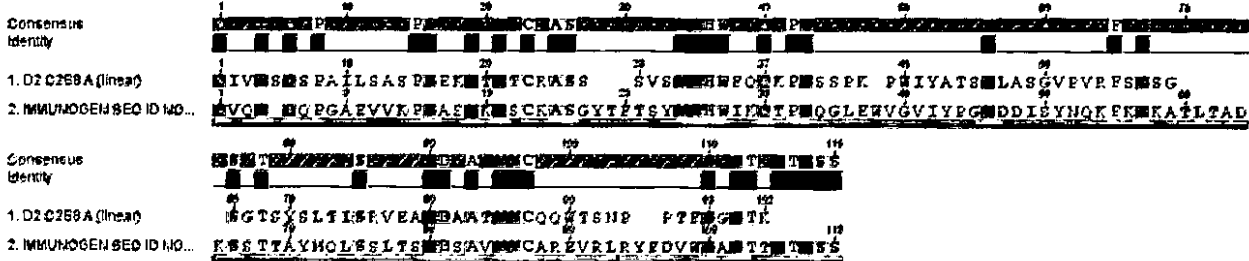
Score = 521.0, Identities = 102/125 (81%), Positives = 109/125 (87%), Gaps = 8/125 (6%)

D2 B9E9 B 1 LELQVQLVQSGAEELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVVKQIPGQGLEWIGAIYPC
QVQL Q GAE+VKPGASVKMSCKASGYTFTSY +HW+KQIPGQGLEW+G IYPC
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 1 ---QVQLQPGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQIPGQGLEWVGVIYPC

D2 B9E9 B 61 DTSYNQKFKGKATLTADKSSSTIATMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAG
D SYNQKFKGKATLTADKSS+TAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR ++R Y EDVWGAG
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 67 DISYNQKFKGKATLTADKSSSTIATMQLSSLTSEDSAVYYCAR-EVRLRY--FDVWGAG

D2 B9E9 B 121 VTVS- 124
VTVS
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 114 VTVS 118

SEQ ID NO:7 C2B8 (A)

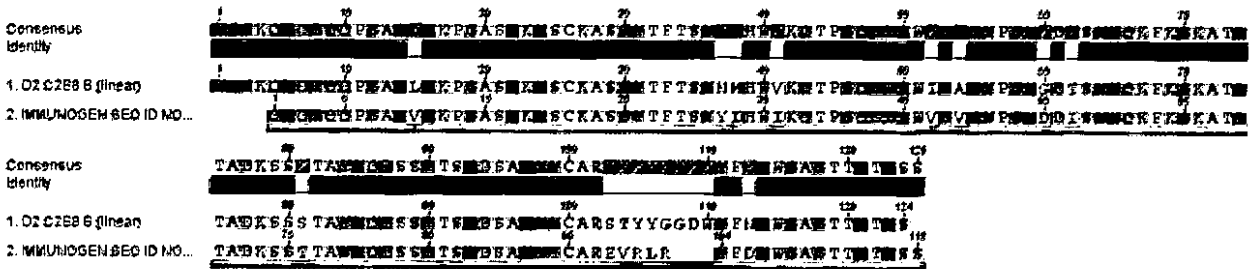


>7 C2B8 A Alignment of 2 sequences: D2 C2B8 A, IMMUNOGEN SEQ ID NO:7

Score = 76.0, Identities = 33/119 (27%), Positives = 49/119 (41%), Gaps = 18/119 (15%)

D2 C2B8 A 1 QIVLSQSPAILSPGKRVMTTCRASS---SVSYIHHFQOKPGSSPK-PHIYATSNLQ+ L Q P PG V M+C+AS + YIHW +Q PG + + H
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 1 QVQL-QQPGAEVVKPGASVVRMSCKASGYTFITSYIHWIKQTPGQGLEWVGVYIPGMDDISYHQKFKKATLTAD
D2 C2B8 A 67 VEVRFSGSG-----SGISYSLTISQVZAEQAATYYCQQMTISNP--PTEGGGTH-----+F G S T+ + +S + +ED+A NYC + +G GT
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 60 YNQRKFKKATLTADKSSSTIAYMQLSSLTSEDSAVYYCARVRLRYEDVWGAGTIVTVE

SEQ ID NO:7 C2B8 (B)



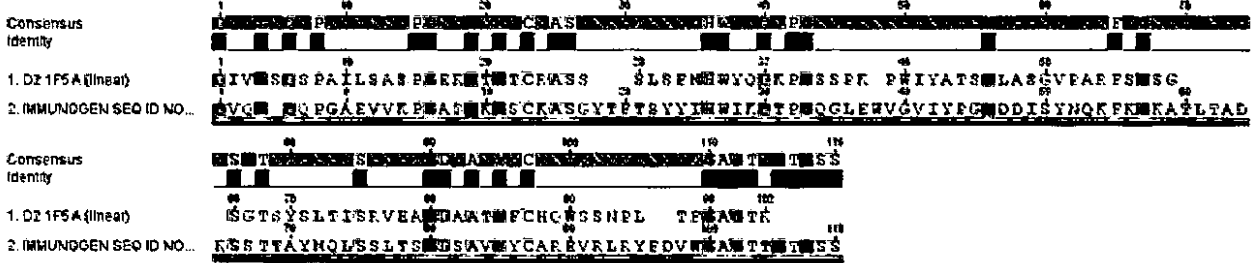
>Protein alignment 38 Alignment of 2 sequences: D2 C2B8 B, IMMUNOGEN SEQ ID NO:7

7

Score = 530.0, Identities = 102/125 (81%), Positives = 108/125 (86%), Gaps = 8/125 (6%)

D2 C2B8 B 1 LEIKQVQLQQPGAEVVKPGASVVRMSCKASGYTFITSYIHWIKQTPGQGLEWVGVYIPGMDDISYHQKFKKATLTADKSSSTIAYMQLSSLTSEDSAVYYCARVRLRYEDVWGAGTIVTVE
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 1 ----QVQLQQPGAEVVKPGASVVRMSCKASGYTFITSYIHWIKQTPGQGLEWVGVYIPGMDDISYHQKFKKATLTADKSSSTIAYMQLSSLTSEDSAVYYCARVRLRYEDVWGAGTIVTVE
D2 C2B8 B 61 DISYNQKFKKATLTADKSSSTIAYMQLSSLTSEDSAVYYCARVRLRYEDVWGAGTIVTVE
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 57 DISYNQKFKKATLTADKSSSTIAYMQLSSLTSEDSAVYYCARVRLRYEDVWGAGTIVTVE
D2 C2B8 B 121 VIVS- 124 VIVS
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 114 VIVSS 118

SEQ ID NO:7 1F5 (A)

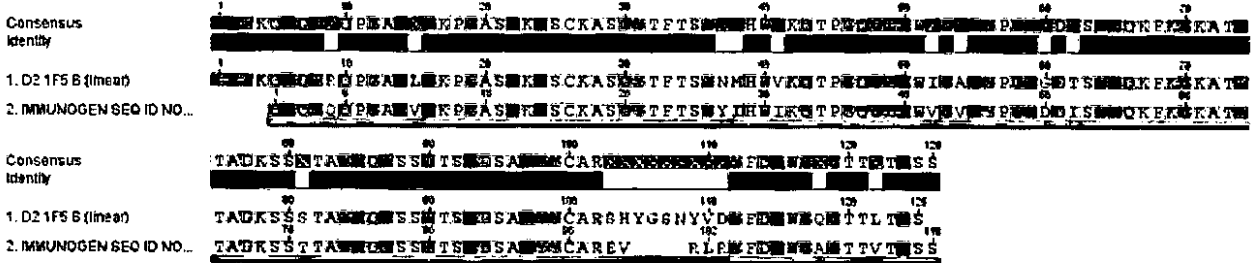


>Protein alignment 37 Alignment of 2 sequences: D2 1F5 A, IMMUNOGEN SEQ ID NO:7

Score = 66.0, Identities = 31/119 (26%), Positives = 50/119 (42%), Gaps = 18/119 (15%)

D2 1F5 A 1 QIVLSQSFAILSASPGRKVTMTGRASS---SLSEMHVYQOKPGSSPK-FWIYATSNL
Q+ L Q F PG V M+C+AS + +HW +Q PG + + N
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 1 QVOL-QQPGAEVVKPGASVRMSCKASGYIFTSYIHWIKQIPGQGLEWVGVIYPCNDI
D2 1F5 A 57 VPAEFSGSG-----SGTSYSLTISRVEAEDAATYFCHQSSNPL--TEGAGTK----
+F G S T+ + +S + +EO+A Y+C + +GAGT
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 60 YNQRKFKKATLTADKSSITAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVWGAGTIVTVS

SEQ ID NO:7 1F5 (B)

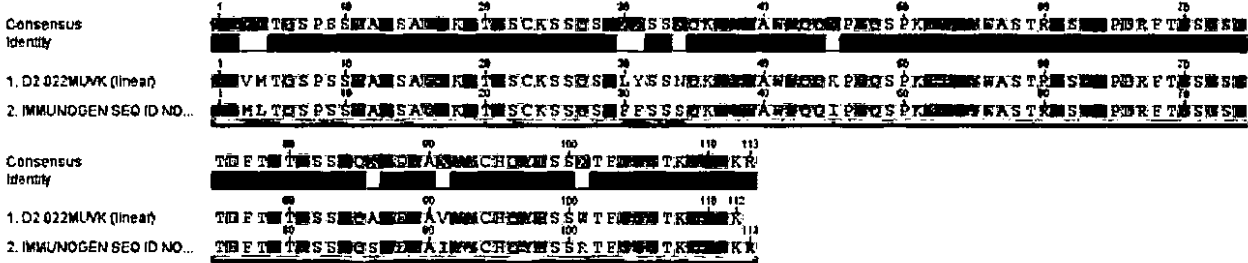


>Protein alignment 38 Alignment of 2 sequences: D2 1F5 B, IMMUNOGEN SEQ ID NO:7

Score = 519.0, Identities = 100/126 (79%), Positives = 108/126 (85%), Gaps = 9/126 (7%)

D2 1F5 B 1 LELKQVQLRQPGAEVVKPGASVRMSCKASGYIFTSYNMHWIKQIPGQGLEWIGAIYPC
QVQL+QPGAE+VRPGASVRMSCKASGYIFTSY +HW+KQIPGQGLEW+G IYPC
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 1 ----QVQLQPGAEVVKPGASVRMSCKASGYIFTSYIHWIKQIPGQGLEWVGVIYPC
D2 1F5 B 61 DISYNQRKFKKATLTADKSSITAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSHYGSNYVDYFDVWG
D SYNQRKFKKATLTADKSS+IAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR + YFDVWG
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 57 DISYNQRKFKKATLTADKSSITAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREV---RLRYFDVWG
D2 1F5 B 121 TLTVS- 126
T+TVS
IMMUNOGEN SEQ ID NO:7 113 TVTVSS 118

SEQ ID NO:8 022MUVK



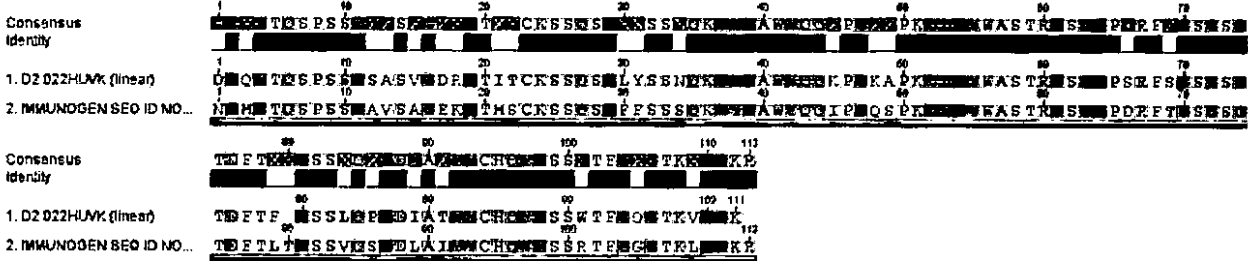
>Protein alignment 41 Alignment of 2 sequences: D2 022MUVK, IMMUNOGEN SEQ ID NO:8

Score = 539.0, Identities = 103/113 (91%), Positives = 109/113 (96%), Gaps = 1/113 (0%)

D2 022MUVK 1 NIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS
NI++TQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSV +SS+QKNYLAWYQQ PGQSPKLLIYWAS
IMMUNOGEN SEQ ID NO:8 1 NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWAS

D2 022MUVK 61 ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEIDLAVYYCHQYLSSWTFGGGTIRLEIK- 112
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQ+EDLA+YYCHQYLSS TFGGGTIRLEIK
IMMUNOGEN SEQ ID NO:8 61 ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSSRTFGGGTIRLEIKR 113

SEQ ID NO:8 022HUVK



>Protein alignment 42 Alignment of 2 sequences: D2 022HUVK, IMMUNOGEN SEQ ID NO:8

Score = 451.0, Identities = 88/113 (78%), Positives = 100/113 (88%), Gaps = 2/113 (1%)

D2 022HUVK 1 DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWAS
+I LTQSPSSL+ S G++VT++CKSSQSV +SS+QKNYLAWYQQ PG++PKLLIYWAS
IMMUNOGEN SEQ ID NO:8 1 NIMLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWAS

D2 022HUVK 61 ESGVPSRFSGSGSGTDFTF-ISSLPEDIATYYCHQYLSSWTFGGGTIRLEIK- 111
ESGVP RF+GSGSGTDFT ISS+Q ED+A YYCHQYLSS TFG GTIR+EIK
IMMUNOGEN SEQ ID NO:8 61 ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQSEDLAIYYCHQYLSSRTFGGGTIRLEIKR 113