

As. 122.681

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-195608- -00005-0000

Fecha: 2013-12-04 15:54:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12-195608-** solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT** Título **NUEVOS ANTICUERPOS ANTI-CXCR4 HUMANIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 13544 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 30 de Julio de 2013.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por dice (12) reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjuntamos el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Nos permitimos expresar que las anteriores reivindicaciones 9, 11 y 13 a 17 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio en respuesta a la objeción emitida por su Despacho. De esta manera, la totalidad del nuevo pliego reivindicatorio es plenamente patentable.

2

Claridad

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

- 1) Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador según la cual la reivindicación 1 presenta un preámbulo poco limitado, y por tanto, se requiere especificar la materia reclamada ya que solo se reivindica “un anticuerpo humanizado”.

Al respecto, consideramos que el señor Examinador incurre en un error, puesto que el lenguaje empleado por la reivindicación 1 es característico de las solicitudes de biotecnología a nivel mundial en el campo de la propiedad intelectual, y por tanto, no existe ninguna inconsistencia al reclamar una molécula mediante su identidad biológica en el preámbulo de la reivindicación, para luego caracterizar al mismo mediante sus secuencias estructurales.

De esta manera, es claro que la presente invención revela anticuerpos humanizados, o fragmentos funcionales, que presentan seis secuencias CDR específicas, lo cual en definitiva es comprendido por el normalmente versado en la materia. Teniendo en cuenta que el señor Examinador parece presentar algunos problemas relacionados con dicha caracterización, nos permitimos presentar la siguiente contextualización general.

Como es bien sabido en el arte previo, un anticuerpo típico está conformado por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que se encuentran unidas mediante enlaces disulfuro. De esta manera, cada cadena pesada y ligera comprende una región constante y una región variable, dentro de las cuales ésta última contiene tres segmentos denominados CDRs o HVRs, los cuales son los responsables de la unión a un epítipo específico en un antígeno.

Partiendo de lo anterior, es pertinente hacer claridad en que los anticuerpos objeto de la presente invención corresponden a anticuerpos monoclonales humanizados, y por tanto, los mismos se caracterizan por estar adaptados para no generar una reacción inmunológica adversa en otros mamíferos. Así las cosas, en los anticuerpos de la presente invención la mayor parte de la región variable –con excepción de los seis CDRs– se reemplaza por la región correspondiente de un anticuerpo humano, mediante la técnica de injerto de CDRs, tal como es evidente a lo largo de la descripción.

Por tanto, consideramos que cualquier versado en la materia comprende a que se está haciendo referencia cuando se establece como preambulo un “anticuerpo humanizado”, así que no existe necesidad alguna de especificar el preámbulo de las reivindicaciones.

Ahora bien, en lo que se refiere a los “fragmentos de anticuerpos” consideramos que dicho término es igualmente conocido en el arte previo, al tener en cuenta que los mismos se constituyen como el resultado de la digestión enzimática específica de un anticuerpo de partida. Así las cosas, a modo de ejemplo, nos permitimos citar los siguientes fragmentos:

el fragmento de unión a antígeno (Fab) el cual corresponde a un fragmento que está compuesto de un dominio variable de cada una de las cadenas pesada y ligera.

el fragmento de región cristalizable (Fc) el cual esta compuesto por dos fragmentos protéicos idénticos –en el caso de los anticuerpos IgG– los cuales son derivados de los dominios contantes segundo y tercero de las dos cadenas pesadas del anticuerpo.

De esta manera, los dos fragmentos ejemplificados pueden ser generados en la práctica mediante el empleo de enzimas, tales como la papaína y la pepsina.

Por tanto, el normalmente versado en la materia tiene pleno conocimiento de lo que abarca la expresión "fragmento de anticuerpo".

En consecuencia, consideramos que el lenguaje empleado a lo largo del pliego reivindicatorio es completamente claro, conciso y adecuado para la debida protección de la invención.

- 2) De manera similar, nos encontramos en desacuerdo con el señor Examinador en lo referente al sustento del pliego reivindicatorio, debido fundamentalmente a que al tratarse de anticuerpos humanizados, los mismos comparten los seis CDRs del anticuerpo 515H7 y por tanto deben su especificidad a dicho anticuerpo, pero se diferencian en sus regiones variables de cadena pesada y ligera.

Por tanto, el normalmente versado en la materia sabe que a partir de la técnica de injerto de CDRs se posibilita la generación de diversas variantes de anticuerpo h515H7 que mantienen la especificidad del anticuerpo 515H7 original puesto que las seis CDRs son idénticas.

Lo anterior es claro a la luz de las enseñanzas de la descripción, y en consecuencia, la misma se constituye como el entero sustento de todas las variantes del anticuerpo h515H7 reclamadas por el pliego reivindicatorio.

- 3) Ahora bien, en lo que respecta a la molécula de ácido nucleico consideramos que no existe ninguna necesidad de definir a la misma mediante su secuencia nucleotídica puesto que los conocimientos del arte previo proveen todas las herramientas requeridas para establecer la correspondencia de cada aminoácido de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo codificado con las secuencias de nucleótidos que codifican dichos polipéptidos.

Por tanto, restringir dicha molécula de ácido nucleico a una sola correspondería a una práctica injusta que contravendría el derecho del solicitante a proteger de manera adecuada su invención.

- 4) En lo que se refiere al vector reclamado por la reivindicación 7, consideramos pertinente hacer claridad en que es bien conocido que un vector corresponde esencialmente, a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al cual se encuentra unido. Por tanto, existe un amplio conocimiento en el arte previo relacionado con dichas estructuras, y más aún, existe una amplia oferta de vectores comercialmente disponibles.

De esta manera, a la luz de dicho conocimiento, es claro que el normalmente versado en la materia se encuentra en plena capacidad de seleccionar, sin dificultad alguna, a partir de los diferentes vectores de expresión existentes, aquel que considere más adecuado y conveniente –plásmidos bacteriano, cósmidos, retrovirus, entre otros– para asegurar la expresión de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos de la invención en la célula huésped de elección.

Así las cosas, no existe necesidad alguna de especificar un vector, puesto que el versado en la materia no encontraría dificultad alguna en identificar un vector adecuado para las necesidades de la invención.

- 5) Tal como sucede en el caso anterior, no existe necesidad alguna de especificar una única célula huésped puesto que el uso de dichas entidades como productores de proteínas es ampliamente conocido en el arte previo. Así las cosas, la selección de dichas células se encuentra ligada al vector elegido de manera preferente por el versado en la materia, de manera tal que, si por ejemplo dicho versado optara por el empleo de un vector bacteriano se vería motivado a contemplar el uso de E. Coli como célula huésped, mientras que si optara por vectores tales como citomegalovirus o SV40 lo ideal sería emplear células de mamíferos tales como CHO, COS, HEK293, o célula de mieloma.

Por tanto, al tener en cuenta la amplia oferta comercial actualmente disponible, no existe ninguna necesidad de limitar el alcance de la presente invención a una única célula o a un único vector.

- 6) Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador según la cual el proceso descrito por la anterior reivindicación 10 corresponde a un resultado a alcanzar, toda vez que el mismo se encuentra debidamente definido en términos de sus etapas y componentes principales, tal como es requerido por el Instructivo de Patentabilidad.
- 7) En lo que se refiere a la composición farmacéutica consideramos pertinente hacer énfasis en el hecho de que dicha composición comprende el anticuerpo objeto de la reivindicación, el cual se encuentra debidamente caracterizado por su estructura, y por tanto no encontramos ninguna necesidad de proporcionar una caracterización adicional de la composición farmacéutica, toda vez que el aspecto esencial que define dicha composición corresponde a la presencia del anticuerpo.
- 8) No comprendemos la objeción del señor examinador en relación con el proceso revelado por la anterior reivindicación 18, puesto que dicha reivindicación revela expresamente que dicho proceso corresponde a un método *in vitro*, tal como se evidencia a continuación:

Un proceso de detección *in vitro* de la presencia y/o la ubicación de un tumor que expresa CXCR4 en un sujeto, en donde dicho proceso comprende las etapas de:

- (a) poner en contacto una muestra del sujeto con un anticuerpo humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4; y
- (b) detectar la unión de dicho anticuerpo con la muestra.
- 9) Finalmente, en lo que respecta a la objeción emitida sobre el kit revelado por la anterior reivindicación 19, nos permitimos remitir de manera respetuosa al señor Examinador a la página 69, línea 12 a página 70, línea 17 de la respectiva publicación PCT, en donde se establece lo siguiente:

X

En una forma de realización preferida, el kit de acuerdo con la invención, útil para detectar in vitro la presencia y/o la ubicación de un tumor que expresa CXCR4 en un sujeto, comprende además un reactivo útil para detectar la amplitud de la ligación entre dicho anticuerpo anti-CXCR4 y el CXCR4.

En otra forma de realización preferida, el kit de la invención útil para determinar in vitro el nivel de expresión de CXCR4 en un tumor que expresa CXCR4, comprende además un reactivo útil para cuantificar el nivel de ligación entre dicho anticuerpo etiquetado y el CXCR4.

Y en otra forma de realización, el kit de acuerdo con la invención útil para determinar in vitro el status de CXCR4 de un tumor, comprende además:

- i) un reactivo útil para detectar la amplitud de la ligación entre dicho anticuerpo etiquetado y CXCR4; y*
- ii) muestras de control positivo y negativo útiles para asignar un puntaje al nivel de expresión del CXCR4.*

Dicho kit para determinar in vitro el status de CXCR4 de un tumor puede además comprender un anticuerpo policlonal específico para anticuerpos murinos; es preferible que dicho anticuerpo policlonal específico para anticuerpos murinos esté etiquetado.

Así las cosas, la nueva reivindicación 12 encuentra pleno sustento en la descripción.

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

Nivel inventivo

De acuerdo con el análisis de nivel inventivo llevado a cabo por el señor Examinador, la presente invención carece de actividad inventiva a la luz de las enseñanzas de las referencias **D1 (WO 2006/89141)** y **D2 (WO 2008/060367)**, situación frente a la cual no nos encontramos de acuerdo debido a los siguientes motivos.

El señor examinador establece que la referencia citada **D1 (WO 2006/89141)** centra sus enseñanzas en anticuerpos monoclonales humanos o fragmentos de los mismos que se unen específicamente a CXCR4, y que la referencia citada **D2 (WO 2008/060367)** enseña anticuerpos humanos monoclonales aislados que se unen específicamente a CXCR4, así como ácidos nucleicos que los codifican, vectores y otros.

Sin embargo, en este mismo sentido, el señor Examinador establece que la diferencia existente entre los anticuerpos de las anterioridades y los anticuerpos de la presente solicitud consiste en que esta última reclama anticuerpos con una estructura diferente, que comprende una cadena pesada que consiste de CDR-H1 (SEQ ID NO. 4), CDR-H2 (SEQ ID NO. 5) y CDR-H3 (SEQ ID NO. 6); y una cadena ligera que consiste de CDR-L1 (SEQ ID NO. 7), CDR-L2 (SEQ ID NO.8) y CDR-L3 (SEQ ID NO.9).

A pesar de lo anterior, notamos que el señor Examinador ignoró por completo dicha diferencia, y simplemente estableció lo siguiente en relación con las anterioridades citadas:

“Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los anticuerpos reclamados en la presente solicitud, puesto que se unen específicamente a CXCR4 humana, tal como lo hacen los anticuerpos de las anterioridades mencionadas.”

“Teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 ya divulgaban las secuencias de cadena pesada y cadena liviana, así como las CDRs de las regiones variables de anticuerpos capaces de unirse a CXCR4, la persona del oficio medianamente versada en la materia, teniendo en cuenta los métodos empleados en dichas anterioridades para la elaboración de anticuerpos, lograría la contrucción de

nuevos anticuerpos alternativos con actividad anti-CXCR4. Por lo tanto, la solución propuesta se considera obvia.”

Respecto a dicho abordaje, consideramos que el señor Examinador emitió su concepto sin tener en consideración la diferencia previamente expuesta, por cuanto son precisamente las secuencias de CDR las que caracterizan a cada anticuerpo existente en el arte previo, y por tanto, son las mismas las que diferencian a un anticuerpo de otro, no solo en términos de su función sino de su estructura. Así las cosas, es pertinente hacer claridad en el hecho de que son las secuencias reivindicadas las que permiten que el anticuerpo objeto de la presente invención se diferencie del arte previo, no solo estructuralmente, sino por los efectos que derivan de dicha conformación.

En este sentido, consideramos pertinente llamar la atención del señor Examinador sobre el hecho de que los inventores de los anticuerpos acá reivindicados encontraron que el receptor CXCR4 es capaz de interactuar con otro receptor de quimiocina denominado CXCR2, es decir, identificaron la existencia del heterodímero CXCR4-CXCR2. Así las cosas, al tomar como punto de partida dicho descubrimiento, se procedió a la identificación de anticuerpos específicos con capacidad de inducir un cambio conformacional en el heterodímero identificado con el fin de evidenciar las propiedades diferenciales de los mismos.

Una vez identificados tales anticuerpos, se procedió a la humanización de los mismos –mediante la transferencia de los CDRs del anticuerpo murino original a un estructura humana– con el fin de disminuir la inmunogenicidad de dichos anticuerpos al ser administrados a seres humanos, y así, hacerlos aptos para la terapéutica actual contra el cáncer.

Por tanto, los anticuerpos humanizados acá reivindicados cuentan con la capacidad, desconocida por el arte previo, de unirse particularmente a CXCR4, y de esta manera, inducir un cambio conformacional en el heterodímero CXCR4/CXCR2, tal como se establece a lo largo de la descripción, y se resume en el siguiente fragmento:

“Uno de los aspectos inventivos de la presente invención consiste en generar un anticuerpo monoclonal humanizado que causa cambios conformacionales en los dímeros CXCR4. La invención también abarca el CXCR4 Mab hz515H7 (o fragmentos del mismo) capaces de ligarse a, y de inducir cambios conformacionales, tanto en los homodímeros CXCR4 como en los heterodímeros CXCR4/CXCR2, y por el hecho de tener fuertes actividades antitumorales. El Hz515H7 induce cambios conformacionales sobre los homosdímeros CXCR4 pero también sobre los heterodímeros CXCR4/CXCR2. Esta nueva propiedad debería ser de interés para las aplicaciones terapéuticas contra el cáncer dado los importantes roles de estos dos receptores en el cáncer.”

Así las cosas, los inventores de la presente invención encontraron de manera sorprendente que los anticuerpos así generados se caracterizan por:

- (i) evidenciar una actividad anti-tumoral mediada por la unión a CXCR4, lo cual corresponde a una propiedad completamente desconocida para los anticuerpos anti-CXCR4 contemplados por el arte previo, y
- (ii) ser de baja inmunogenicidad, al corresponder con anticuerpos humanizados, por lo cual son altamente aplicables a la terapéutica humana contra el cáncer.

En este sentido, la presente invención proporciona una alternativa para el tratamiento del cáncer que es completamente ignorada por cualquiera de las referencias D1 y D2, ya que las mismas a pesar de revelar anticuerpos anti-CXCR4 que cuentan con la capacidad de interferir con la unión de SDF-1 a CXCR4, son completamente silenciosas frente a anticuerpos anti-CXCR4 que puedan inducir un cambio conformacional del heterodímero CXCR4/CXCR2. Lo anterior es evidente al tener en cuenta que:

- (i) las referencias citadas ignoran completamente la existencia del receptor CXCR2,

- (ii) debido a lo anterior, dichas anterioridades ignoran la posibilidad de que el receptor CXCR4 pueda interactuar con el receptor CXCR2, y
- (iii) ninguna de las referencias D1 y D2 revela anticuerpos humanizados.

Por tanto, a diferencia de las enseñanzas de la presente invención, ninguna de las referencias citadas por el señor Examinador considera de interés la búsqueda de proteínas que generen un cambio conformacional sobre el heterodimero CXCR4/CXCR2, y por tanto, las mismas carecen de una enseñanza, o sugerencia, que permita el desarrollo de anticuerpos anti-CXCR4 que cumplan dicha función.

Así las cosas, es evidente que existe una diferencia sustancial entre los anticuerpos reivindicados por la presente invención y los enseñados por cualquiera de las anterioridades citadas, toda vez que la presente invención revela **un anticuerpo anti-CXCR4 humanizado que genera un cambio conformación en el heterodimero CXCR4/CXCR2, el cual se caracteriza estructuralmente por presentar una cadena pesada con CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de SEQ ID Nos. 4, 5 y 6, y una cadena ligera con CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 cde SEQ ID Nos. 7, 8 y 9.**

Por tanto, en términos estructurales, y en términos funcionales, la presente invención no puede ser obtenida a partir de las enseñanzas de las referencias D1 y D2.

Ahora bien, lo anteriormente expuesto es fundamental al tener en cuenta que los lineamientos del Instructivo de Patentabilidad establecen claramente que una vez identificado el estado de la técnica más cercano a la invención (D1 o D2 según su Despacho), se deben establecer las diferencias entre la invención y dicho documento, con el fin de proceder a la identificación de un **segundo documento** que indique claramente al versado en la materia cómo modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención objeto de análisis, sin emplear actividad inventiva.

Sin embargo, notamos que en el presente caso, el señor Examinador omitió dicha práctica y únicamente concluyó la obviedad de la presente invención en ausencia de un argumento debidamente sustentado que indique a partir de que enseñanza el versado en la materia habría optado por el desarrollo de un anticuerpo humanizado con los CDRs acá reivindicados, con el conocimiento de que dichas secuencias permitirían la obtención de un anticuerpo con capacidad de inducir el cambio conformacional sobre el heterodímero descubierto.

En consecuencia, consideramos que el abordaje del señor Examinador es completamente erróneo y no corresponde con un argumento válido para afectar la patentabilidad de la presente invención, más aun al considerar los argumentos previamente expuestos, y por tanto, concluimos que la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo a la luz del arte previo.

Aplicación industrial

Una vez más nos permitimos expresar nuestro desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador según la cual la anterior reivindicación 18, nueva reivindicación 11, carece de aplicación industrial. Lo anterior al tener en cuenta que el método reivindicado corresponde a un método in vitro, que es plenamente aceptado por el Instructivo de Patentabilidad, tal como se evidencia a continuación:

“Los métodos de diagnóstico in vivo, aplicados a los seres humanos o a animales no son patentables, sin embargo, los métodos de diagnóstico in vitro, aun cuando requieran muestra biológica, podrán ser elegibles para estudio de patentabilidad.”

Por tanto, asegurar que el método en mención no es patentable por cuanto “involucra la obtención de una muestra de un sujeto” contraviene los lineamientos de patentabilidad a nivel mundial.

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

Del Señor Director

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

2268

14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 111837

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

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
2 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-195608- -00005-0000

Fecha: 2013-12-04 15:54:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 1 de 2013 - 17:09:55

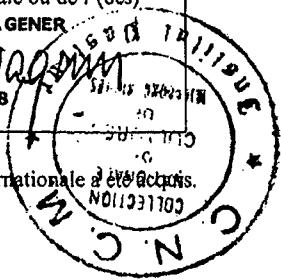
15

TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE	
PIERRE FABRE MEDICAMENT INSTITUT DE RECHERCHE PIERRE FABRE CENTRE D'IMMUNOLOGIE PIERRE FABRE 5, AVENUE NAPOLEON III - BP 60497 74164 SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS	
RÉCÉPISSÉ EN CAS DE DÉPÔT INITIAL délivré en vertu de la règle 7.1 par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE identifiée au bas de cette page	
NOM ET ADRESSE DU DÉPOSANT	
I. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME	
Référence d'identification donnée par le DÉPOSANT : F50067-006 (5B) 515H7 cl 1 A	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE : CNCM I-4019
II. DESCRIPTION SCIENTIFIQUE ET/OU DÉSIGNATION TAXONOMIQUE PROPOSÉE	
Le micro-organisme identifié sous chiffre I était accompagné : ☒ d'une description scientifique ☒ d'une désignation taxonomique proposée (Cocher ce qui convient).	
III. RÉCEPTION ET ACCEPTATION	
La présente autorité de dépôt internationale accepte le micro-organisme identifié sous chiffre I, qu'elle a reçu le 25 JUIN 2008 (date du dépôt initial) ¹ .	
IV. RÉCEPTION D'UNE REQUÊTE EN CONVERSION	
La présente autorité de dépôt internationale a reçu le micro-organisme identifié sous chiffre I le (date du dépôt initial) ¹ et a reçu une requête en conversion du dépôt initial en dépôt conforme au Traité de Budapest le (date de réception de la requête en conversion).	
V. AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE	
Nom : COLLECTION NATIONALE DE CULTURES DE MICROORGANISMES (CNCM) Adresse : INSTITUT PASTEUR 25 RUE DU DOCTEUR ROUX 75724 PARIS CEDEX 15	Signature(s) de la (des) personne(s) compétente(s) pour représenter l'autorité de dépôt internationale ou de l'(des) employé(s) autorisé(s) : GEORGES WAGENER Date : PARIS, LE 08 SEPTEMBRE 2008

¹ En cas d'application de la règle 6.4.d), cette date est la date à laquelle le statut d'autorité de dépôt internationale a été acquis.



TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE	DÉCLARATION SUR LA VIABILITÉ
MME NATHALIE CORVAIA ET MME LILIANE GOETSCH INSTITUT DE RECHERCHE PIERRE FABRE CENTRE D'IMMUNOLOGIE PIERRE FABRE 5 AVENUE NAPOLEON III BP 60497 74164 SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS	délivrée en vertu de la règle 10.2 par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE identifiée à la page suivante
NOM ET ADRESSE DE LA PARTIE À LAQUELLE LA DÉCLARATION SUR LA VIABILITÉ EST DÉLIVRÉE	

I. DÉPOSANT	II. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME
Nom: PIERRE FABRE MEDICAMENT INSTITUT DE RECHERCHE PIERRE FABRE CENTRE D'IMMUNOLOGIE PIERRE FABRE Adresse: 5, AVENUE NAPOLEON III - BP 60497 74164 SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE : CNCM I-4019 Date du dépôt ou du transfert ¹ : 25 JUIN 2008
III. DÉCLARATION SUR LA VIABILITÉ	
La viabilité du micro-organisme identifié sous chiffre II a été contrôlée le 26 JUIN 2008 ² . À cette date, le micro-organisme ☒ ³ était viable ☐ ³ n'était plus viable	

¹ Indiquer la date du dépôt initial ou, si un nouveau dépôt ou un transfert ont été effectués, la plus récente des dates pertinentes (date du nouveau dépôt ou date du transfert).

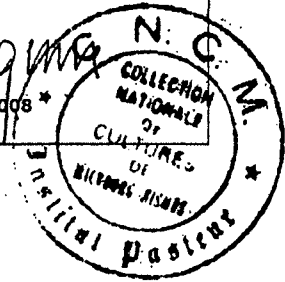
² Dans les cas visés à la règle 10.2.a)ii) et iii), mentionner le contrôle de viabilité le plus récent.

³ Cocher la case qui convient.

17

IV. CONDITIONS DANS LESQUELLES LE CONTRÔLE DE VIABILITÉ A ÉTÉ EFFECTUÉ ⁴	
V. AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE	
Nom : COLLECTION NATIONALE DE CULTURES DE MICROORGANISMES (CNCM) Adresse : INSTITUT PASTEUR 25 RUE DU DOCTEUR ROUX 75724 PARIS CEDEX 15	Signature(s) de la(des) personne(s) compétente(s) pour représenter l'autorité de dépôt internationale ou de l'(des) employé(s) autorisé(s) : GEORGES WAGENER Date : PARIS, LE 08 SEPTEMBRE 2008 *

⁴ À remplir si cette information a été demandée et si les résultats du contrôle étaient négatifs.



REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado capaz de unirse específicamente a CXCR4, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque dicho anticuerpo humanizado, o compuesto derivado de un fragmento funcional del mismo, comprende cadenas pesadas y ligeras, en donde dicha cadena pesada tiene CDRs que consisten de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y en donde dicha cadena ligera tiene CDRs que consisten de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, en donde dichas CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 comprenden, respectivamente, las secuencias SEQ ID Nos. 4, 5 y 6, y dichas CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden, respectivamente, las secuencias SEQ ID Nos. 7, 8 y 9.
2. Un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 10, 11, 12, 13, 83, 85 u 87, y una región variable de cadena ligera de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 84, 86 u 88.
3. Un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 21, 22, 23, 24, 89 ó 91 y una cadena ligera de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 90 ó 92.
4. Un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:
 - anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 11 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 16;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 22 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 27;

- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 11 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 17;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 22 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 28;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 11 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 18;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 22 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 29;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 11 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 19;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 22 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 30;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 12 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 14;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 23 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 25;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 12 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 15;

- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 23 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 26;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 10 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 14;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 21 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 25;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 10 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 88;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 21 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 92;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 11 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 88;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 22 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 92;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 12 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 88;
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 23 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 92;

- 
- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 13 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 88;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 24 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 92;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 14;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 25;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 15;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 26;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 16;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 27;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 17;

- un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 28;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 18;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 29;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 19;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 30;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 87 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 20;
 - un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID No. 91 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 31.
5. Una molécula de ácido nucleico aislada caracterizada porque se selecciona entre los siguientes ácidos nucleicos:
- a) un ácido nucleico, ADN o ARN, que codifican un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4;
 - b) un ácido nucleico complementario a un ácido nucleico tal como se define en a);

6. Una molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste de:
 - una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una región variable de cadena pesada de un anticuerpo humanizado, en donde dicha secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada comprende una secuencia de nucleótidos CDR-H1 de SEQ ID No. 32, una secuencia de nucleótidos CDR-H2 de SEQ ID No. 33 y una secuencia de nucleótidos CDR-H3 de SEQ ID No. 34;
 - una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una región variable de cadena ligera de un anticuerpo humanizado, en donde dicha secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de nucleótidos CDR-L1 de SEQ ID No. 35 ó 60, una secuencia de nucleótidos CDR-L2 de SEQ ID No. 36 ó 61 y una secuencia de nucleótidos de CDR-L3 SEQ ID No. 37 ó 62; y
 - una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo humanizado, en donde dicha secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada comprende una secuencia de nucleótidos CDR-H1 de SEQ ID No. 32, una secuencia de nucleótidos CDR-H2 de SEQ ID No. 33 y una secuencia de nucleótidos CDR-H3 de SEQ ID No. 34; y en donde dicha secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de nucleótidos CDR-L1 de SEQ ID No. 35 ó 60, una secuencia de nucleótidos CDR-L2 de SEQ ID No. 36 ó 61 y una secuencia de nucleótidos CDR-L3 de SEQ ID No. 37 ó 62.
7. Un vector compuesto por un ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6.
8. Una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 7.

9. Un método para producir un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, caracterizado porque dicho método comprende las siguientes etapas:
- el cultivo en un medio de cultivo y las condiciones de cultivo apropiadas para una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 8; y
 - la recuperación de dicho anticuerpo, o uno de sus fragmentos funcionales, producidos de esta manera, del medio de cultivo o de dichas células cultivadas.
10. Una composición que comprende como un ingrediente activo un compuesto que consiste de un anticuerpo humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4.
11. Un proceso de detección in vitro de la presencia y/o la ubicación de un tumor que expresa CXCR4 en un sujeto, en donde dicho proceso comprende las etapas de:
- (a) poner en contacto una muestra del sujeto con un anticuerpo humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4; y
 - (b) detectar la unión de dicho anticuerpo con la muestra.
12. Un kit que comprende al menos un anticuerpo humanizado, o un fragmento funcional del mismo, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho anticuerpo está preferentemente rotulado.