

Clarke, Modest & Co

COLOMB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-076955-00012-0000

Fecha: 2012-04-20 16:06:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 12

P-810

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 06.076.955

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS y XOMA TECHNOLOGY, LTD.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de las sociedades **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS y XOMA TECHNOLOGY, LTD.**, domiciliadas en Emeryville, California, Estados Unidos de América, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 19428 notificado por fijación en lista el 15 de noviembre de 2011, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 7 de marzo de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 110 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior. Las reivindicaciones se corrigen para subsanar las objeciones presentadas a la claridad y la patentabilidad de la solicitud en estudio.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, respecto a lo cual el solicitante quisiera establecer lo siguiente:

- El solicitante considera que las reivindicaciones 8, 12-18, 20-24 y 29 definen de manera adecuada las secuencias teniendo en cuenta la dependencia de las mismas. El examinador no puede pasar por alto las dependencias de las reivindicaciones al objetar la suficiencia de las mismas. Si las reivindicaciones 1 – 4 son consideradas como suficientes y claras, aquellas reivindicaciones que

P-810

dependen de las primeras también son, por relación, suficientes y claras.

- En cuanto a la definición del híbrido de la reivindicación 77, la misma implicaría una ampliación de la materia de la solicitud, ya que ésta no se menciona de manera específica en la descripción como se presentó originalmente.

- Se eliminan las reivindicaciones 85 – 135, por lo que quedan subsanadas todas las objeciones presentadas a la claridad de las mismas.

- El solicitante considera que los kits son parte integral de la solicitud, ya que la combinación de las secuencias con un segundo medicamento para el tratamiento del cáncer constituyen una modalidad de la invención.

3. Novedad

El examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 – 11 a la luz de la anterioridad WO96/08565. Al respecto, el solicitante quisiera anotar que dicha anterioridad se relaciona con anticuerpos monoclonales murinos, en tanto que la presente solicitud se relaciona con anticuerpos **no murinos que compiten con un anticuerpo monoclonal RX1**, como se puede observar en el preámbulo de la reivindicación 1. Por lo tanto, la presente solicitud es claramente novedosa por sobre D1.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, argumentando que puesto que la anterioridad D1 demuestra que los anticuerpos RX1 ya se encontraban disponibles en el mercado, la humanización del mismo es obvia empleando técnicas comunes para el experto medio en la materia.

Como se establece arriba, los anticuerpos de la presente solicitud no corresponden a los anticuerpos de la anterioridad D1. Por lo que los mismos no son solo novedosos sino que además son inventivos.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, y nivel inventivo respecto al método expuesto en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para

objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo no murino que compite con el anticuerpo monoclonal RX1 para unir al M-CSF por más del 75%, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal RX1 comprende las secuencias de aminoácido de cadena pesada y cadena liviana establecidas en las ID de SEC Nos: 2 y 4, respectivamente.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1 que se une específicamente al mismo epítipo de M-CSF como un anticuerpo monoclonal RX1, caracterizado porque dicho anticuerpo monoclonal RX1 comprende las secuencias de aminoácido de cadena pesada y cadena liviana establecidas en la ID de SEC Nos: 2 y 4, respectivamente.
3. El anticuerpo de la reivindicación 2 que une un epítipo de M-CSF que comprende al menos 4 residuos contiguos de las ID de SEC No: 120 o 121.
4. El anticuerpo de la reivindicación 2 que une un epítipo de M-CSF que comprende las ID de SEC No: 120 o 121.
5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que es un anticuerpo monoclonal.
6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de ingeniería humana, un anticuerpo humano, o un anticuerpo de cadena sencilla.
7. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que es un anticuerpo IgG.
8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que es un fragmento FaB, un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, o un fragmento Fv de cadena sencilla.
9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que retiene una afinidad K_d (constante de equilibrio de disociación) con respecto a la M-CSF de la ID de SEC No: 9 de al menos 10⁻⁷ M o mayor.
10. El anticuerpo de la reivindicación 9 que retiene una afinidad K_d con respecto a la M-CSF de la ID de SEC No: 9 de al menos 10⁻⁸ M o mayor.
11. El anticuerpo de la reivindicación 10 que retiene una afinidad K_d K_d con respecto a la M-CSF de la ID de SEC No: 9 de al menos 10⁻⁹ M o mayor.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende una secuencia de aminoácido 90% idéntica a la ID de SEC No: 24.
13. El anticuerpo de la reivindicación 11 que comprende la ID de SEC No: 24.
14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende al menos 1 de las ID de SEC Nos: 18, 21, 24, 29, 32, y 36.
15. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende al menos 2 de las ID de SEC Nos: 18, 21, 24, 29, 32, y 36.
16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende al menos 3 de las ID de SEC Nos: 18, 21, 24, 29, 32, y 36.
17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende al menos 4 de las ID de SEC Nos: 18, 21, 24, 29, 32, y 36.
18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende al menos 5 de las ID de SEC Nos: 18, 21, 24, 29, 32, y 36.
19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que comprende todas las ID de SEC Nos: 18, 21, 24, 29, 32, y 36.
20. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-18 que comprende adicionalmente una o más de las ID de SEC Nos: 16, 19, 22, 27, 30, y 34.
21. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-18 que comprende adicionalmente una o más de las ID de SEC Nos: 17, 20, 23, 28, 31, y 35.
22. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-18 que comprende adicionalmente una o más de las ID de SEC Nos: 18, 21, 25, 29, 32, y 37.
23. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-18 que comprende adicionalmente uno o más consenso CDR establecidos en la ID de SEC Nos: 18, 21, 26, 29, 33, y 38.
24. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-23 en el cual al menos un aminoácido dentro de un CDR es sustituido por un residuo correspondiente de un CDR correspondiente de otro anticuerpo anti-MCSF.
25. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-24 que comprende una secuencia de aminoácido de cadena liviana variable que es al menos 65% homóloga a la secuencia de aminoácido establecida en la ID de SEC No : 4.

26. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 11-25 que comprende una secuencia de aminoácido de cadena pesada variable que es al menos 65% homóloga a la secuencia de aminoácido establecida en la ID de SEC No: 2.
27. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-26 que comprende una región constante de secuencia de anticuerpo humano y una o más regiones de estructura variable de cadena liviana y pesada secuencia de anticuerpo humano.
28. El anticuerpo de la reivindicación 27 caracterizado porque la secuencia de anticuerpo humano es una secuencia humana individual, una secuencia consenso humana, una secuencia de línea germinal humana individual, o una secuencia de línea germinal consenso humana.
29. El anticuerpo de la reivindicación 27 que comprende un fragmento de una región constante IgG1.
30. El anticuerpo de la reivindicación 29 que comprende una mutación en la región constante IgG1 que reduce la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o la actividad citotóxica dependiente de complemento.
31. El anticuerpo de la reivindicación 27 que comprende un fragmento de una región constante IgG4.
32. El anticuerpo de la reivindicación 31 que comprende una mutación en la región constante IgG4 que reduce la formación de mitades de anticuerpo.
33. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácido
XVXLXEXGXXXXXXXXXXLXLXCXVXDYSITSDYAWNWIQXXX
XXLXWMGYISYSGSTSNXXLXXXIXIXRXXXXXXXXFXLXLXXVXX
XDXAXYYCASFDYAHAMDYWGXXGTXXVXX, caracterizado
porque X es cualquier aminoácido.
34. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácido
DVXLXEXGPXXVXPXXLXLXCXVTDYSITSDYAWNWIQXPXX
KLEWMGYISYSGSTSYNPSLKXRIXIXRXTXXNXFXLXLXXVXXX
DXATYYCASFDYAHAMDYWGXXGTXXVXX, caracterizado porque
X es cualquier aminoácido.
35. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de

aminoácido

XVQLQESGPGLVKPSQXLSLTCTVXDYSITSDYAWNWIWQFPGXX
LEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRIIXRDTSKNQFXLQLNSVTXXDT
AXYYCASFDYAHAMDYWGQGTXTVSS, caracterizado porque X es
cualquier aminoácido.

36. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácido

DVQLQESGPGLVKPSQXLSLTCTVTDYSITSDYAWNWIWQFPGX
KLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRIIXRDTSKNQFXLQLNSVTXXD
TATYYCASFDYAHAMDYWGQGTXTVSS, caracterizado porque X
es cualquier aminoácido.

37. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácido

DVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVTDYSITSDYAWNWIWQFPGKK
LEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRIITSRDTSKNQFSLQLNSVTAADTA
TYYCASFDYAHAMDYWGQGTTV
TV
SS.

38. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácido

QVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSDYSITSDYAWNWIWQFPGKG
LEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRIITSRDTSKNQFSLQLNSVTAADTA
VYYCASFDYAHAMDYWGQGTTVTV
SS.

39. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido

XIXLXQXXXXXXXXVXXXXXXXXVFXCXAXQSIGTSIHWYXQXXXXXP
XLLIKYASEXXXXIXXXFXGXGXGXXFXLXIXXVXXXDXADYYC
QQINSWPTTFGXGTXLXXXXX, caracterizado porque X es cualquier
aminoácido.

40. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido

XIXLXQXPXXLXVXPXXXVFXCXASQSIGTSIHWYQQXTXXSPR
LLIKYASEXISXIPXRFXXGXGXGXXFXLXIXXVXXXDXADYYCQQ
INSWPTTFGXGTXLXXXXX, caracterizado porque X es cualquier
aminoácido.

41. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido
XIXLTQSPXXLSVSPGERVXFSCRASQSIGTSIHWYQQXTXXXPRL
LIKYASEXXXGIPXRFSGSGSGTDFTLXIXXVESEDXADYYCQQIN
SWPTTFGXGTKLEIKRX, caracterizado porque X es cualquier aminoácido.
42. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido
XIXLTQSPXXLSVSPGERVXFSCRASQSIGTSIHWYQQXTXXSPRLL
IKYASEXISGIPXRFSGSGSGTDFTLXIXXVESEDXADYYCQQINS
WPTTFGXGTKLEIKRX, caracterizado porque X es cualquier aminoácido.
43. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido
XIXLTQSPXXLSVSPGERVXFSCRASQSIGTSIHWYQQXTXXXPRL
LIKYASESISGIPXRFSGSGSGTDFTLXIXXVESEDXADYYCQQINS
WPTTFGXGTKLEIKRX, caracterizado porque X es cualquier aminoácido.
44. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido
EIVLTQSPGTLVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQAPRL
LIKYASESISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINS
WPTTFGQGGTKLEIKRT.
45. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido
EIVLTQSPGTLVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQAPRL
LIKYASERATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINS
WPTTFGQGGTKLEIKRT.
46. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido
EIVLTQSPGTLVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQSPRLL
IKYASERISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSW
PTTFGQGGTKLEIKRT.

47. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46 caracterizado porque al menos un X es el mismo aminoácido en la misma posición correspondiente en las ID de SEC Nos: 2 o 4 utilizando numeración Kabat.
48. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, caracterizado porque al menos un X es una sustitución conservadora de un aminoácido en la misma posición correspondiente en las ID de SEC Nos: 2 o 4 utilizando numeración Kabat.
49. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, caracterizado porque al menos un X es una sustitución no conservadora de un aminoácido en la misma posición correspondiente en la ID de SEC Nos: 2 o 4 utilizando numeración Kabat.
50. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, caracterizado porque al menos un X es un aminoácido en la misma posición correspondiente dentro de una secuencia de anticuerpo humano, utilizando numeración Kabat.
51. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, caracterizado porque al menos un X es un aminoácido en la misma posición correspondiente dentro una secuencia de anticuerpo consenso humana, utilizando numeración Kabat.
52. El anticuerpo de la reivindicación 50 caracterizado porque la secuencia de anticuerpo humano es una secuencia consenso humana, una secuencia de línea germinal humana, una secuencia de línea germinal consenso humana, o una cualquiera de las secuencias de anticuerpo humanas en Kabat.
53. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 comprende una cualquiera de las secuencias de cadena pesada establecidas en las ID de SEC Nos: 114, 116, o 119.
54. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 comprende una cualquiera de las secuencias de región variable de cadena pesada establecidas en las ID de SEC Nos: 41 o 43.
55. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 comprende una cualquiera de las secuencias de cadena liviana establecidas en las ID de SEC Nos: 45, 47, 48, 51, 53 o 136.
56. El anticuerpo de la reivindicación 1 comprende la secuencia de cadena pesada establecida en la ID de SEC No: 114 y la secuencia de cadena liviana establecida en la ID de SEC No: 47.

57. El anticuerpo de la reivindicación 1 comprende la secuencia de cadena pesada establecida en la ID de SEC No: 116 y la secuencia de cadena liviana establecida en la ID de SEC No: 47.
58. El anticuerpo de la reivindicación 1 comprende la secuencia de cadena pesada establecida en la ID de SEC No: 119 y la secuencia de cadena liviana establecida en la ID de SEC No: 47.
59. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46 comprende una secuencia de aminoácido de cadena variable pesada que es al menos 65% idéntica a la secuencia de aminoácido de cadena pesada variable establecida en la ID de SEC Nos: 41 o 43.
60. El anticuerpo de la reivindicación 59 comprende una secuencia de aminoácido de cadena variable pesada que es al menos 80% idéntica a la secuencia de aminoácido de cadena pesada variable establecida en la ID de SEC Nos: 41 o 43.
61. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-46 comprende una secuencia de aminoácido de cadena variable liviana que es al menos 65% idéntica a la secuencia de aminoácido de cadena liviana variable establecida en las ID de SEC Nos: 45, 47, 48, 51, o 53.
62. El anticuerpo de la reivindicación 61 comprende una secuencia de aminoácido de cadena variable liviana que es al menos 80% idéntica a la secuencia de aminoácido de cadena liviana variable establecida en las ID de SEC Nos: 45, 47, 48, 51, o 53.
63. Un anticuerpo que comprende una cadena pesada como se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 33-38, 53 o 59-60 y una cadena liviana como se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 39-46, 54 o 61-62.
64. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 12-63 que tiene una afinidad K_d de al menos 10^{-7} .
65. El anticuerpo de la reivindicación 64 que tiene una afinidad K_d de al menos 10^{-9} .
66. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena liviana del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65.
67. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 66 que comprende una secuencia de ácido nucleico de cadena pesada que es al menos 65%

idéntica a la secuencia de nucleótido de cadena pesada establecida en la ID de SEC No: 1 o ID de SEC Nos: 40 o 42.

68. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 67 que comprende una secuencia de ácido nucleico de cadena pesada que es al menos 80% idéntica a la secuencia de nucleótido de cadena pesada establecida en la ID de SEC No: 1 o ID de SEC Nos: 40 o 42.
69. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 66 que comprende una secuencia de ácido nucleico de cadena liviana que es al menos 65% idéntica a la secuencia de nucleótido de cadena liviana establecida en la ID de SEC No: 3 o las ID de SEC Nos: 44, 46, 52, 135, o 137.
70. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 69 que comprende una secuencia de ácido nucleico de cadena liviana que es al menos 80% idéntica a la secuencia de nucleótido de cadena liviana establecida en la ID de SEC No: 3 o ID de SEC Nos: 44, 46, 52, 135, o 137.
71. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 66 - 70.
72. El vector de la reivindicación 71, caracterizado porque el ácido nucleico aislado está operablemente ligado a una secuencia de control regulador.
73. Una célula huésped comprende el vector de la reivindicación 72 o el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 66-70.
74. Un método para producir un anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65 que comprende cultivar una célula huésped de la reivindicación 73 tal que el ácido nucleico aislado se expresa para producir el anticuerpo.
75. El método de la reivindicación 74, que comprende adicionalmente la etapa de recuperar el anticuerpo del cultivo de célula huésped.
76. Un anticuerpo aislado producido por el método de la reivindicación 75.
77. Un hibridoma o célula huésped que secreta un anticuerpo de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
78. Un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-65 o 76 que se conjuga para una toxina.
79. Una composición farmacéutica comprende cualquiera de los anticuerpos de las reivindicaciones 1-65 o 76, y un vehículo farmacéuticamente adecuado, excipiente o diluyente.

80. La composición farmacéutica de la reivindicación 79 que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.
81. La composición farmacéutica de la reivindicación 80 caracterizado porque el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico contra el cáncer.
82. La composición farmacéutica de la reivindicación 80 caracterizado porque el segundo agente terapéutico es un bisfosfonato.
83. La composición farmacéutica de la reivindicación 82 caracterizado porque el bisfonato es zeledronato, pamidronato, clodronato, etidronato, tilundronato, alendronato, o ibandronato.
84. La composición farmacéutica de la reivindicación 80 caracterizado porque el segundo agente terapéutico es otro anticuerpo.
85. Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o 76, empacada en un contenedor, tal como una botella o frasco, y que comprende adicionalmente una etiqueta unida a o empacada con el contenedor, la etiqueta describe el contenido del contenedor y suministra indicaciones y/o instrucciones relacionadas con el uso de los contenidos del contenedor para prevenir o reducir la pérdida de hueso.
86. Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o 76, empacada en un contenedor, tal como una botella o frasco, y que comprende adicionalmente una etiqueta unida a o empacada con el contenedor, la etiqueta describe el contenido del contenedor y suministra indicaciones y/o instrucciones relacionadas con el uso de los contenidos del contenedor a un paciente afligido con una enfermedad que origina o contribuya con la osteólisis.
87. El kit de la reivindicación 86 caracterizado porque dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste de enfermedades metabólicas de hueso asociadas con actividad de osteoclasto relativamente incrementada, que incluye endocrinopatías (que incluye hipercortisolismo, hipogonadismo, hiperparatiroidismo primario o secundario, hipertiroidismo), hipercalcemia, estados de deficiencia (incluyendo raquitismo/osteomalacia, escorbuto, mal nutrición), enfermedades crónicas (incluyendo síndromes de mala absorción, falla renal crónica (incluyendo osteodistrofia renal), enfermedad crónica del hígado (incluyendo osteodistrofia hepática), drogas (incluyendo glucocorticoides (osteoporosis inducida por glucocorticoides), heparina, alcohol), y enfermedades hereditarias (incluyendo osteogénesis imperfecta,

- homocistinuria), cáncer, osteoporosis, osteopetrosis, inflamación del hueso asociada con artritis y artritis reumatoide, enfermedad periodontal, displasia fibrosa, y/o enfermedad de Pager.
88. Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 A 65 o 76, empacada en un contenedor, tal como una botella o frasco, y que comprende adicionalmente una etiqueta unida a o empacada con el contenedor, la etiqueta describe el contenido del contenedor y suministra indicaciones y/o instrucciones relacionadas con el uso de los contenidos del contenedor para prevenir o tratar cáncer que hace metástasis al hueso.
 89. El kit de la reivindicación 88 caracterizado porque el cáncer metastásico es cáncer de mama, pulmón, renal, mieloma múltiple, tiroides, próstata, adenocarcinoma, malignidades de células sanguíneas, que incluye leucemia y linfoma; cánceres de cabeza y cuello; cánceres gastrointestinales, que incluyen cáncer del esófago, cáncer del estómago, cáncer del colon, cáncer intestinal, cáncer colorectal, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer del hígado, cáncer del conducto biliar o vesícula biliar; malignidades del tracto genital femenino, que incluye carcinoma del ovario, cáncer endometrial del útero, cáncer vaginal, y cáncer cervical; cáncer de la vejiga; cáncer de cerebro, que incluye neuroblastoma; sarcoma, osteosarcoma; y cáncer de piel, que incluye melanoma maligno o cáncer de célula escamosa.
 90. Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65 o 76, empacada en un contenedor, tal como una botella o frasco, y que comprende adicionalmente una etiqueta unida a o empacada con el contenedor, la etiqueta describe el contenido del contenedor y suministra indicaciones y/o instrucciones relacionadas con el uso de los contenidos del contenedor para tratar cáncer.
 91. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 86 – 90 que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.
 92. El kit de la reivindicación 91 caracterizado porque el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico contra el cáncer.
 93. El kit de la reivindicación 91 caracterizado porque el segundo agente terapéutico es un factor de estimulación de colonia no M-CSF, o anticuerpo anti-RANKL, o receptor RANKL soluble.
 94. El kit de la reivindicación 91 caracterizado porque el segundo agente terapéutico es un bisfosfonato.

95. El kit de la reivindicación 94 caracterizado porque el bisfonato es zeledronato, pamidronato, clodronato, etidronato, tiludronato, alendronato, o ibandronato.
96. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 86 – 95 incluye instrucciones para tratar un paciente imposibilitado para recibir tratamiento de bifosfonato.
97. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 49 – 96 que comprende una dosis de anticuerpo efectivo para reducir la dosificación del segundo agente terapéutico requerido para alcanzar un efecto terapéutico.
98. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 86 – 96 que comprende una dosis sinérgica del anticuerpo.
99. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 86 – 96 que comprende una dosis de anticuerpo efectivo para inhibir la proliferación de osteoclastos y/o la diferenciación inducida por células de tumor.
100. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 86 – 96 que comprende una dosis del anticuerpo entre aproximadamente 2 µg/kg a 30 mg/kg de peso corporal.
101. El kit de la reivindicación 100 que comprende una dosis del anticuerpo entre aproximadamente 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal.
102. El kit de la reivindicación 101 que comprende una dosis del anticuerpo entre aproximadamente 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.
103. Un método para seleccionar un anticuerpo M-CSF específico comprende las etapas de:
 - a) poner en contacto medio celular de tumor metastásico, osteoclastos y un anticuerpo candidato;
 - b) detectar la formación de osteoclastos, proliferación y/o diferenciación; y
 - c) identificar dicho anticuerpo candidato como un anticuerpo M-CSF específico si se detecta una reducción en la formación, proliferación y/o la diferenciación de osteoclastos.
104. El método de selección de acuerdo con la reivindicación 103 caracterizado porque dicho medio de células de tumores metastásico incluye células de tumor.
105. El método de selección de acuerdo con la reivindicación 103 caracterizado porque la etapa de poner en contacto (a) ocurre in vivo, dicha etapa de detección (b) comprende detectar el tamaño y/o número de metástasis de hueso, y el anticuerpo candidato se identifica como un anticuerpo M-CSF

específico si se detecta una disminución en el tamaño y/o número de metástasis de hueso.

106. El método de selección de acuerdo con la reivindicaciones 100 – 105 que comprende adicionalmente las etapas de determinar si el anticuerpo candidato se une al M-CSF.
107. El método de selección de acuerdo con la reivindicaciones 100 - 106 que comprende adicionalmente la etapa de determinar si dicho anticuerpo candidato inhibe la interacción entre M-CSF y su receptor M-CSFR.
108. Un método para identificar un anticuerpo M-CSF específico que puede prevenir o tratar cáncer que hace metástasis al hueso comprende las etapas de:
 - (a) detectar la unión de un anticuerpo candidato a un epítipo de M-CSF que incluye al menos 4 residuos contiguos de las ID de SEC Nos. 120 o 121; y
 - (b) ensayar la capacidad de dicho anticuerpo candidato para prevenir o tratar cáncer que hace metástasis al hueso *in vitro* o *in vivo*.
109. Se suministra un método para alterar sistemáticamente hasta el 60% de la secuencia de aminoácido de cadena pesada establecida en la ID de SEC No: 2 que comprende alterar cualquier X en la secuencia de aminoácido XVXLXEXGXXXXXXXXXXLXLXCXVXDYSITSDYAWNWXIXQXXX XLXWMGYISYSGSTSXNXXLXXXIXIXRXXXXXXXXFXLXLXXVXX XDXAXYYCASFDYAHAMDYWGXXGTXXVXX, y un anticuerpo de ensayo comprende alterar una secuencia de aminoácido para unirse a un epítipo de M-CSF que incluye al menos 4 aminoácidos contiguos de las ID de SEC Nos: 120 o 121.
110. Se suministra un método para alterar significativamente hasta el 60% de la secuencia de aminoácido de cadena liviana establecida en la ID de SEC No: 4 que comprende alterar cualquier X en la secuencia de aminoácido XIXLXQXXXXXXXXVXXXXXXXXVFXCXAXQSIGTSIHWYXQXXXXXP XLLIKYASEXXXXIXXXFXGXGXGXXFXLXIXXVXXXDXADYYC QQINSWPTTFGXGTXLXXXXX, y un anticuerpo de ensayo comprende alterar una secuencia de aminoácido para unirse a un epítipo de M-CSF que incluye al menos 4 aminoácidos contiguos de las ID de SEC Nos: 120 o 121.