

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-096516- -00006-0000

Fecha: 2012-09-10 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALJ
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente **No. 07.096.516**
Asunto : Solicitud de Patente para: **ANTICUERPOS**
MONOCLONALES QUE CARECEN DE RESIDUOS
FUCOSILO CONTRA CD30
Solicitante : **MEDAREX, INC.**
Clase : C07K 016/030
Fecha de Solicitud : 18 de septiembre de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mí por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al oficio No. **10213** notificado por fijación en lista del 23 de mayo de 2012.

2. Mediante oficio No. **10213** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 No es una Invención

El objeto de las reivindicaciones 1 a 19 y 21 no se considera una invención ya que corresponde a anticuerpos de origen humano o con secuencias aisladas de humano.

CAVELIER

ABOGADOS

2.1.2 Excepciones de Patentabilidad

El objeto de las reivindicaciones 24 a 31 no es patentable ya que corresponden a métodos de tratamiento.

2.1.3 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- Reivindicaciones 1-7: no son claras porque no caracterizan el anticuerpo por su estructura sino por la carencia de residuos de fucosa o por su citotoxicidad.
- Reivindicaciones 20, 22, 23: no son claras ya que una célula hospedera no puede ser caracterizada solo por el anticuerpo que codifica o por la ausencia de expresión de una enzima.

2.2 Análisis de patentabilidad

2.2.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D1: The journal of biological chemistry, vol 278" y el documento D2: WO 03059282. El Examinador afirma que las reivindicaciones 20, 22 y 23 carecen de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.

Específicamente las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio son:

CAVELIER

ABOGADOS

- Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 especifican que los anticuerpos reclamados son recombinantes.
- Las nuevas reivindicaciones definen los anticuerpos por su estructura (las cadenas ligeras y pesadas y los CDR).
- La nueva reivindicación 5 especifica el tipo de línea celular (Células CHO), las modificaciones hechas a estas células y el vector de expresión usado.

Con respecto a los anticuerpos recombinantes como materia reclamada, es de señalar que en la descripción se encuentra el soporte necesario para este tipo de anticuerpos, específicamente, en las páginas 23-28 se hace la diferenciación de las definiciones de los distintos tipos de anticuerpos presentes en la descripción; en la página 76 "Métodos para Diseñar Anticuerpos" y en la pagina 85 "Producción de Anticuerpos Monoclonales de la Invención". Por lo anterior se entiende que los anticuerpos recombinantes reivindicados no solo no corresponden a descubrimientos sino que se encuentran soportados en la descripción.

Se quiere resaltar el hecho de que la expresión "que carece de residuos de fucosa" no afecta la claridad de la materia reivindicada, como quiera que la misma solamente da información técnica sobre lo reclamado con el fin de ubicar al Examinador pero sin que limite o amplíe el ámbito de patentabilidad, pues se encuentra ubicada en el preámbulo de las reivindicaciones y como tal, no debería afectar la comprensión de lo reivindicado ni la posibilidad de su comparación frente al estado del arte.

Así entonces, consideramos que las modificaciones efectuadas son suficientes para aclarar la materia reivindicada y las mismas deben tenerse por sustentadas en la descripción, de acuerdo con el conocimiento de una persona medianamente versada en la materia.

Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente el los anticuerpos recombinantes caracterizados por sus secuencias y las células hospederas que expresa dichos anticuerpos.

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones de claridad. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

3.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objetó el nivel inventivo de la invención, con base en la siguiente información:

La antigua reivindicación 20 (ahora reivindicación 5) fue objetada por falta de nivel inventivo con base a las anterioridades citadas D1 y D2. El Examinador se basa en que D1 revela anticuerpos que carecen de residuos de fucosa y en el hecho de que D2 enseña anticuerpos anti-CD30. De acuerdo con el examen practicado, se determinó que una persona medianamente versada en la materia hubiera modificado la célula hospedera revelada en D2 para producir los anticuerpos anti-CD30 que carecen de residuos de fucosa, tal y como se revela en D1.

Respetuosamente diferimos de la objeción de nivel inventivo, por tanto **la nueva reivindicación 5 especifica las secuencias de región variable de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo monoclonal 5F11**. Aún mas, esta especificación de secuencias se extiende a todo el capítulo reivindicatorio, caracterizando adecuadamente la materia reivindicada.

Tal y como se explica en la descripción, **los anticuerpos defucosilados que contienen estas secuencias muestran un aumento inesperado de la citotoxicidad celular dirigida por anticuerpos** (ADCC por sus siglas en ingles) cuando se comparan con sus homólogos en su forma fucosilada (por ejemplo, incremento de la actividad DAC de 4.7 veces para células L540, 7.85 veces para células Karpas, 11.1 veces para células L428, ó 27.1 veces para células L1236) medido por los valores de concentración efectiva media (EC_{50} por sus siglas en ingles). Específicamente, el ejemplo 2 de la presente invención muestra que el anticuerpo monoclonal 5F11 defucosilado (es decir, que comprende las secuencias definidas en la reivindicación 1 y 2) exhibe el incremento inesperado de la ADCC para las células nombradas previamente, en comparación a anticuerpos 5F11 fucosilados.

Esta claro que estos incrementos en los niveles de actividad de la ADCC no podían ser obviamente deducidos a partir de las enseñanzas de las referencias citadas. Las referencias fallan en revelar o sugerir anticuerpos que presenten dicha actividad de ADCC, aún en células con baja producción de CD30 como lo son las células L1236, por ejemplo a concentraciones de anticuerpos de 0.005 $\mu\text{g/ml}$ ó menores. Específicamente, los anticuerpos de la invención son capaces de inducir lisis celular aún en concentraciones tan bajas como 0.005 $\mu\text{g/ml}$. Por el contrario, los anticuerpos 5F11 fucosilados no presentan una actividad medible a dichas concentraciones (soporte en la página 1410 líneas 15-18, y Figura 6).

Por lo tanto, el solicitante ha encontrado que concentraciones bajas de los anticuerpos reclamados son efectivas para líneas celulares con baja expresión de CD30, lo cual representa **una ventaja en la medida que los anticuerpos de la invención pueden ser usados para tratar condiciones asociadas a la baja producción de CD30 en dosis menores a las esperadas**.

Aun más, se presenta en los anexos de este documento información complementaria para demostrar el efecto alcanzado por los anticuerpos de la invención en comparación a otros anticuerpos anti-CD30 defucosilados. Este anexo pone en evidencia el efecto superior de los anticuerpos 5F11 defucosilados sobre otros anticuerpos (por ejemplo anticuerpos CD30.1 y CD30.3). Aun cuando las formas defucosiladas de estos 3 anticuerpos exhiben reducción del EC_{50} , es evidente el cambio drástico de los niveles EC_{50} del anticuerpo defucosilado 5F11, sugiriendo un incremento mas pronunciado en su potencia de acción.

Específicamente, el anticuerpo de la invención exhibió un aumento de 4.99 veces en la actividad ADCC para células L540 en comparación con su forma fucosilada. En contraste, los aumentos en esta actividad ADCC fueron del orden de magnitud de 2.49 y 3.53 veces para los anticuerpos desfucosilados CD30.1 y CD30.2 respectivamente, en comparación con sus formas fucosiladas. Esto demuestra que el anticuerpo de la invención, anticuerpo desfucosilado 5F11, tiene un incremento en la potencia en comparación con otros anticuerpos anti-CD30.

Dada la ausencia de información en los documentos D1 y D2 sobre este tema, una persona medianamente versada en la materia no hubiera deducido que los anticuerpos monoclonales 5F11 en ausencia de los residuos de fucosa tendrían las ventajas y efectos acá demostrados. Por lo anterior, las reivindicaciones modificadas presentan nivel inventivo. Aun más, la célula hospedera de la reivindicación 5 (antigua reivindicación 20) que produce dicho anticuerpo también presenta nivel inventivo por los argumentos acá expuestos.

Finalmente, respetuosamente ponemos de presente que el nivel inventivo de la presente solicitud ha sido reconocido en varias Oficinas de Patentes como lo son la oficina australiana: AU 2006214033 (B2) y estadounidense: US 8207303 (B2).

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, descripción y los argumentos de nivel inventivo acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. **10213**.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **10213**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. De la misma manera, en el evento que como consecuencia del nuevo análisis de patentabilidad sobre el pliego reivindicatorio modificado, el Examinador llegue a la conclusión que solamente algunas de las reivindicaciones son patentables, respetuosamente solicitamos que se proceda al otorgamiento parcial del privilegio.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones
- Comprobante de pago de 5 reivindicaciones adicionales a la décima reivindicación por concepto de 150.000 pesos.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- Copia simple de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.
- Ensayo de citotoxicidad celular dirigida por anticuerpos.

Señor Director,

Luiz Clemencia Pérez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

166
COLO-16053-0841-003-8
CNVICNVID-225287\WPC16053
No. M-2012-225287\CNV

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**MEDAREX, INC.**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	707 State Road, Princeton, New Jersey 08540	Princeton
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 07.096.516

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.



Copia simple de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.



Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$150.000

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia de Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

CNVINCA\WPC16053\ID-225332

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : MEDAREX, INC.

Poder conferido el : 16/01/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **21 OCT 2009**
 Ante M^{te} MARIA FERNANDA CASAS COLL,
 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Compareció (eron) *Emilio Tenorio*
William y los Clementes
Excmo. del Rce
 Quien(en) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 30456341 TP 23558
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia

Emilio Tenorio
Excmo. del Rce



REIVINDICACIONES

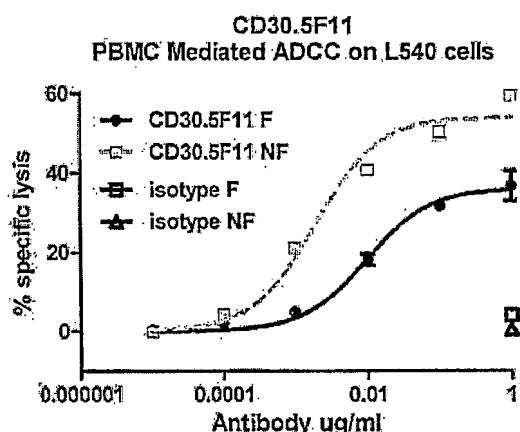
1. Un anticuerpo recombinante anti-CD30 que carece de residuos de fucosa, que comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de secuencia SEQ ID NO:7, una región variable de cadena pesada CDR2 de secuencia SEQ ID NO:10, una región variable de cadena pesada CDR3 de secuencia SEQ ID NO:13, una región variable de cadena ligera CDR1 de secuencia SEQ ID NO:16, una región variable de cadena ligera CDR2 de secuencia SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena ligera CDR3 de secuencia SEQ ID NO:22.
2. Un anticuerpo recombinante anti-CD30 que carece de residuos de fucosa, que comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO:1, y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO:4.
3. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es un anticuerpo monoclonal.
4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es un anticuerpo humanizado o quimérico.
5. Una célula de ovario de hámster chino (células CHO) huésped caracterizada porque no posee el gen FUT8 y que incluye un vector de transformación de secuencias SEQ ID NO:30 y SEQ ID NO:33.

6. Un método para inhibir el crecimiento de células CD30⁺ que comprende contactar las células con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
7. El método de la reivindicación 6, en donde las células son células tumorales.
8. El método de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo anti-CD30 es un anticuerpo humano.
9. Un método para inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan CD30 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan CD30 en el sujeto.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el anticuerpo anti-CD30 es un anticuerpo humano.
11. El método de la reivindicación 9, en donde las células tumorales son células tumorales de Enfermedad de Hodgkin (HD).
12. El método de la reivindicación 9, en donde las células tumorales son células tumorales de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL).
13. El método de la reivindicación 9, en donde las células tumorales son de una enfermedad seleccionada del grupo

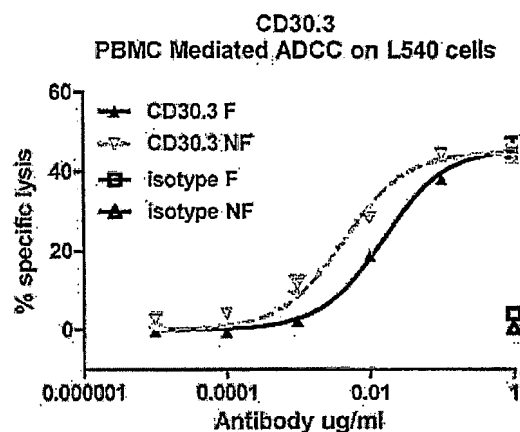
que consiste de linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas cutáneos de células T, linfomas de célula hendida pequeña nodular, linfomas linfocíticos, linfomas periféricos de células T, linfomas de Lennert, linfomas inmunoblásticos, leucemia/linfomas de células T (ATLL), leucemia de células T del adulto (T-ALL), cánceres de linfomas foliculares entroblasticos/centrocíticos (cb/cc), linfomas de célula grande difusa de linaje B, linfoma de células T tipo linfadenopatía angioinmunoblástica (AILD), linfoma de células T del adulto (ATL), linfomas basados en cavidad corporal asociados con HIV, Carcinomas Embrionarios, carcinomas desdiferenciados de la rinofaringe (por ejemplo, tumor de Schmincke), enfermedad de Castleman, Sarcoma de Kaposi, linfomas de células T CD30+ y linfomas de células B CD30+.

14. El método de la reivindicación 9, en donde las células tumorales son de leucemia linfoblástica aguda de células T.
15. El método de la reivindicación 9, en donde las células tumorales son de tumor de Schmincke.

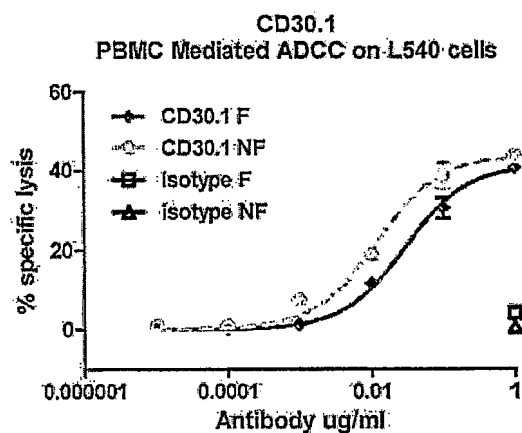
APPENDIX B



	CD30.5F11 F	CD30.5F11 NF	F:NF
Top	36.12	54.09	0.67
EC50	0.009591	0.001922	4.99



	CD30.3 F	CD30.3 NF	F:NF
Top	45.65	44.81	1.02
EC50	0.01542	0.004371	3.53



	CD30.1 F	CD30.1 NF	F:NF
Top	41.2	43.58	0.95
EC50	0.02954	0.01187	2.49

Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) assay

Human peripheral blood mononuclear effector cells were purified from heparinized whole blood (AllCells, Emeryville, CA) by standard Ficoll-Paque separation. Effector cells were then resuspended at 1×10^6 cells/ml in RPMI 1640 medium containing 10% FBS and 50 U/ml of human IL-2 (Research Diagnostics, Concord, MA) and incubated overnight at 37°C. The following day, the effector cells were washed once in culture medium and resuspended at 1×10^7 cells/ml in RPMI 1640 medium containing 10% FBS plus 5mM probenecid (Sigma, St. Louis, MO).

L540 tumor target cells were suspended in RPMI 1640 medium containing 10% FBS and 5mM probenecid (Sigma, St. Louis, MO) at 1×10^6 cells/ml and were labeled with 20 μ M BATDA (bis (acetoxymethyl) 2,2':6',2''-terpyridine-6,6''-dicarboxylate) (PerkinElmer, Waltham, MA) for 20 min at 37°C. Labeled target cells were then washed three times in PBS supplemented with 20 mM Hepes and 5 mM probenecid and then resuspended at 1×10^5 cells/ml, and mixed with effector cells in 96-well plates (1×10^4 target cells and 5×10^5 effector cells/well) at a final target to effector ratio of 1:50.

Ten-fold serial dilutions of test antibodies and isotype controls from 1 μ g/ml to 10 pg/ml were prepared in RPMI 1640 medium containing 10% FBS and 5mM probenecid and added to the effector plus target cell mixtures. Controls for maximal lysis were obtained by adding 3% Lysol to target cells plus effector cells and controls for antibody independent lysis were obtained from effector plus target cells in the absence of antibody.

After 1 hr incubation at 37°C, 20 μ l of supernate was harvested from each well and transferred to a 96-well plate containing 180 μ l/well Europium solution (PerkinElmer). The subsequent reaction was read with a Perkin Elmer Fusion Alpha TRF reader using a 400usec delay and 330/80 620/10 excitation and emission filters respectively. The counts per second are proportional to cell lysis and were plotted as a function of antibody concentration and the data

was analyzed by non-linear regression, sigmoidal dose response (variable slope) using GraphPad Prism 3.0 software. The percent antibody specific lysis was calculated as: $(\text{experimental counts} - \text{antibody independent counts}) / (\text{maximal counts} - \text{antibody independent counts}) \times 100$. In all studies, human IgG1 isotype control was included and compared to the antibodies.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0092295
		Bogotá D.C., Septiembre 10 de 2012 - 08:26:19

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	91185	05/09/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	91200	05/09/2012		120.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	150.000.00
			<u>\$150.000.00</u>

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-096516- -00006-0000
Fecha: 2012-09-10 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

COLO: 16003-841003-8

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

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