



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



OK
RGF

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-137640

21. EXPEDIENTE No. 07-137640
54. TITULO "DETECCIÓN DE UN ANTÍGENO DIANA
INDEPENDIENTEMENTE DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE
UN ANTICUERPO TERAPÉUTICO CORRESPONDIENTE"
51. CLASIFICACION INTERNACIONAL G01N 33/53
71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
- DOMICILIO BASILEA, SUIZA
74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
72. BOGOTA, D.C. 28 DIC 2007

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-137640-00000-0000
Fecha: 2007-12-28 18:50:53 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

6 Feb 2008

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: LENZ, Helmut; SCHEUER, Werner y THIER, Martina

Dirección: Von-Kuehlmann-Strasse 14, 82327 Tutzing; Primelstrasse 3, 82377 Penzberg y Spethmannstrasse 14, 83646 Bad Toelz.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006524

Fecha: 05/07/06

Publicación Internacional No. WO 2007/003420 A1

Fecha: 11/01/07

⑥

Título (54)

“DETECCIÓN DE UN ANTÍGENO DIANA INDEPENDIENTEMENTE DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UN ANTICUERPO TERAPÉUTICO CORRESPONDIENTE”

⑦

Clasificación Internacional (51) G01N 33/53

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
EP

(32) Fecha

06/07/05
06/03/06

(31) Número de Solicitud

05014618.2
06004447.6

⑨

Comprobante de Pago No. 07-103.692

Fecha: 20/12/07

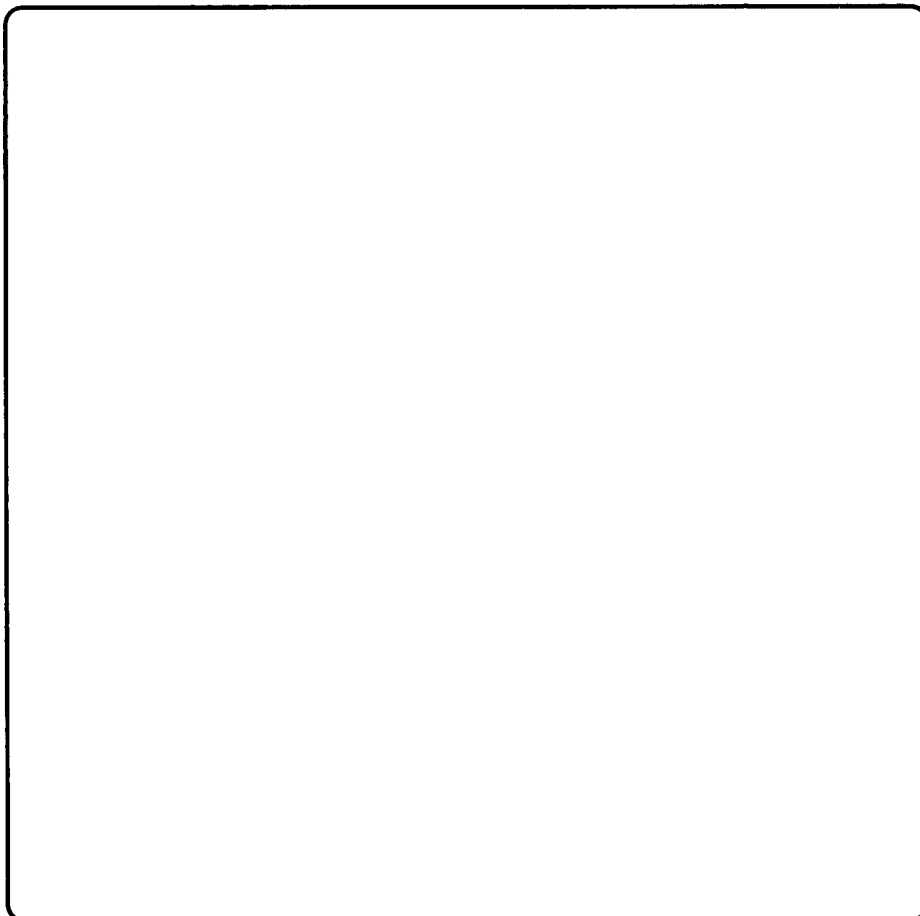
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documentos de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y notificación de cambio de dirección del inventor Thier Martina.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 103,692
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137640- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 18:50:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074876	20/12/2007	12,244,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 482,000.00
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

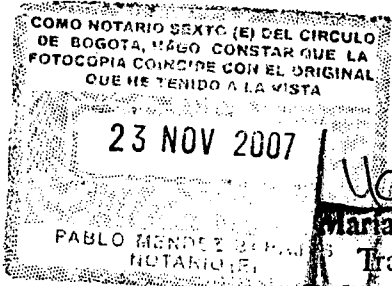
- 1. País: Suiza
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
- 3. Actuando en calidad de notario público
- 4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

- 5. en Basel (Basilea)
- 6. el 18 de agosto 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No 8835/13376
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de la ciudad de Basel (Basilea)
- Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

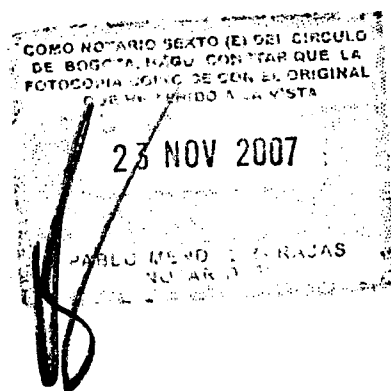
2004 SET - 3 P 12:12

Pamela Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Ströbel
Denise Ströbel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

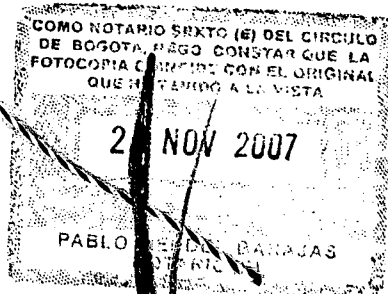
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

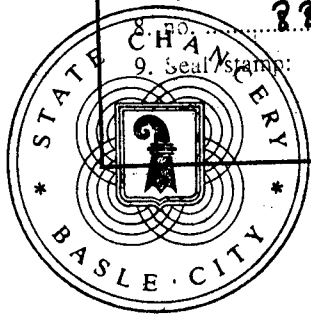
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by *Dr. Dr. P. Kuster*

3. in his/her function as *alt. notary*

4. and certified by the seal of the *Gmünd*

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. No. *3835 / 10 226*
9. Seal/Stamp: 10. Signature: *[Signature]*
Huedt Eggs



COMO MIT TO SEVTO (E) DEL CIRCULO
DE RECHER. HAYO CONSTATAR QUE LA
FOTOCOPIA CON EL QUE SE ORIGINAL
AL MESE EN UNO A LA VISTA

23 NOV 2007

PABLO N

[Handwritten signature]



(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: G01N 33/53	
(22) Fecha de solicitud: 28-12-07		(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	05014618.2	06/07/05	EP
	06004447.6	06/03/06	EP
			(72) Inventor(es) LENZ, Helmut; SCHEUER, Werner y THIER, Martina
			(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 06-02-08		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11-01-07
	Fecha de presentación de la solicitud: 05-07-06		N° publicación: WO 2007/003420 A1
	No. de solicitud PCT/EP2006/006524		
(54) Titulo: DETECCIÓN DE UN ANTÍGENO DIANA INDEPENDIENTEMENTE DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UN ANTICUERPO TERAPÉUTICO CORRESPONDIENTE			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra que consiste en los siguientes pasos:

a) proporcionar la muestra a analizar,

b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico y

c) detectar el complejo formado en b).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/006524

A. CLASIFICACION DE MATERIA
 INV. G01N33/53

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

G01N

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/024993 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; ALBITAR, MAHER; KEAT) 27 de Marzo de 2003 (2003-03-27) el documento completo	1-10
X	JILANI IMAN ET AL: "Modulación-baja transitoria de CD20 por rituximab en pacientes con leucemia limfocitica crónica" BLOOD. 15 de Nov de 2003, vol. 102, no. 10, 15 de Noviembre de 2003 (2003-11-15), páginas 3514-3520, XP002348930 ISSN: 0006-4971 el documento completo	1-10

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.
 ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

15 de Septiembre de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

22/09/2006

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Rosin, Olivier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/006524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/024993 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; ALBITAR, MAHER; KEAT) 27 March 2003 (2003-03-27) the whole document	1-10
X	JILANI IMAN ET AL: "Transient down-modulation of CD20 by rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia." BLOOD. 15 NOV 2003, vol. 102, no. 10, 15 November 2003 (2003-11-15), pages 3514-3520, XP002348930 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2006

Date of mailing of the international search report

22/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rosin, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/006524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03024993 A	27-03-2003	AU 2002327037 A1	01-04-2003
		EP 1438583 A2	21-07-2004
		JP 2005533236 T	04-11-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Enero de 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/003420 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
G01N 33/53 (2006.01)

(74) Agente: SCHREINER, Siegfried; Roche Diagnostics GmbH,
Patent Department (TR-E), Postfach 11 52, 82372 Penzberg
(DE).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2006/006524

(22) Fecha de Registro Internacional: 5 de Julio de 2006
(05.07.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
05014618.2 6 de Julio de 2005 (06.07.2005) EP
06004447.6 6 de Marzo de 2006 (06.03.2006) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto
US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para EU solamente): LENZ,
Helmut [DE/DE]; Von-Kuehlmann-Strasse 14, 82327
Tutzing (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Primelstr. 3,
82377 Penzberg (DE). THIER, Martina [DE/DE];
Enzianweg 16, 83666 Waakirchen (DE).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

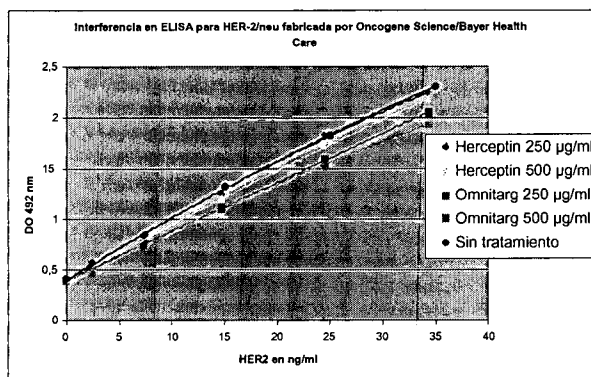
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de Búsqueda Internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las
Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DETECCIÓN DE UN ANTÍGENO DIANA INDEPENDIENTEMENTE DE LA PRESENCIA O AUSENCIA
DE UN ANTICUERPO TERAPÉUTICO CORRESPONDIENTE



(57) Resumen: La presente invención está relacionada con el campo de los anticuerpos terapéuticos. La invención especialmente está relacionada con un método para la detección del antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra que consiste en los siguientes pasos: a) proporcionar la muestra a analizar, b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo de antígeno diana-anticuerpo terapéutico y c) detectar el complejo formado en (b).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 January 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/003420 A1

(51) International Patent Classification:
G01N 33/53 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/006524

(22) International Filing Date: 5 July 2006 (05.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05014618.2 6 July 2005 (06.07.2005) EP
06004447.6 6 March 2006 (06.03.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LENZ, Helmut
[DE/DE]; Von-Kuehlmann-Strasse 14, 82327 Tutzing
(DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Primelstr. 3, 82377
Penzberg (DE). THIER, Martina [DE/DE]; Enzianweg
16, 83666 Waakirchen (DE).

(74) Agents: SCHREINER, Siegfried et al.; Roche Diagnos-
tics GmbH, Patent Department (TR-E), Postfach 11 52,
82372 Penzberg (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

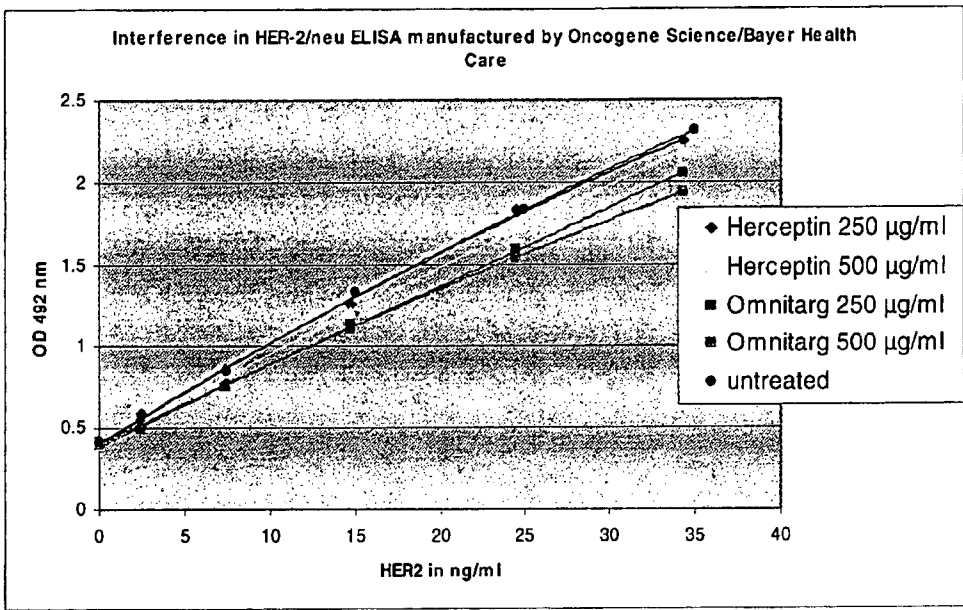
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: DETECTION OF A TARGET ANTIGEN IRRESPECTIVE OF THE PRESENCE OR ABSENCE OF A CORRE-
SPONDING THERAPEUTIC ANTIBODY



(57) Abstract: The present invention relates to the field of therapeutic antibodies. The invention especially relates to a method of detecting the target antigen of a therapeutic antibody in a sample comprising the steps of a) providing the sample to be analyzed, b) incubating said sample with said therapeutic antibody under conditions appropriate for binding of said therapeutic antibody to said target antigen, whereby a target antigen-therapeutic antibody-complex is formed, and c) detecting the complex formed in (b).

WO 2007/003420 A1



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

SCHREINER, Siegfried
Roche Diagnostics GmbH
Postfach 11 52
82372 Penzberg
Alemania

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
31 de Octubre de 2007 (31.10.2007)

Archivo de referencia del solicitante o agente
23214 WO-ASK

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/006524

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
5 de Julio de 2006 (05.07.06)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

THIER, Martina
Enzianweg 16
83666 Waakirchen
Alemania

País de Nacionalidad
DE

País de Residencia
DE

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleprinter

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

THIER, Martina
Spethmannstr. 14
83646 Bad Toelz
Alemania

País de Nacionalidad
DE

País de Residencia
DE

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleprinter

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Funcionario autorizado
Ulhaq Faizan

Facsímile No.: +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int
Teléfono No.: +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SCHREINER, Siegfried
Roche Diagnostics GmbH
Patent Department (TR-E)
Postfach 11 52
82372 Penzberg
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 31 October 2007 (31.10.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 23214 WO-ASK	
International application No. PCT/EP2006/006524	International filing date (day/month/year) 05 July 2006 (05.07.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address THIER, Martina Enzianweg 16 83666 Waakirchen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address THIER, Martina Spethmannstr. 14 83646 Bad Toelz Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ulhaq Faizan
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 23214 WO-ASK	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/006524	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.07.2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.07.2005																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. G01N33/53																										
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases del reporte</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 2007-01-23	Fecha de terminación de este reporte 26.07.2007																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Rosin, Olivier Teléfono No. +31 70 340-8925																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☒
 La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.
- ☐
 Una traducción de la solicitud internacional al , que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de:

☐
 búsqueda internacional (según Reglas 12.3. y 23.1 (b)).

☐
 publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))

☐
 examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a)).

2. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como “originalmente presentadas” y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-23 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-10 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/5-5/5 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐
 la descripción, páginas
- ☐
 las reivindicaciones, Nos.
- ☐
 los dibujos, hojas/figuras
- ☐
 listado de secuencia (*especificar*)
- ☐
 cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐
 la descripción, páginas
- ☐
 las reivindicaciones, Nos.
- ☐
 los dibujos, hojas/figuras
- ☐
 secuencia que enumera (*especificar*):
- ☐
 alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas “reemplazadas”.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Si : Reivindicaciones
 No: Reivindicaciones 1-10

Nivel Inventivo (IS)

Si : Reivindicaciones
 No: Reivindicaciones 1-10

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si : Reivindicaciones 1-10
 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la solicitud cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO03/024993

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-10 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

D1 revela (las referencias en paréntesis que aplican a este documento) un método para detectar el antígeno objetivo de un anticuerpo terapéutico humanizado, a saber, rituximab, en una muestra, donde el complejo del anticuerpo terapéutico con el antígeno correspondiente, es decir CD20, es detectado (reivindicaciones 1 y 7). El método para la detección es un ELISA sandwich (reivindicación 50, par [0014]). Este método es usado para el seguimiento de los pacientes (reivindicación 54, par [0016]). **D1 literalmente revela "un método que comprende detectar los niveles del anticuerpo que circula: complejos del antígeno" (reivindicación 1) así como "un método para detectar un anticuerpo terapéutico; complejo del antígeno que comprende ... poner el complejo en contacto con un anticuerpo marcado segundo; y medir el complejo marcado" (reivindicación 9).**

La materia objeto de las reivindicaciones 1-10 por lo tanto no es nueva.

Nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT)

Puesto que la materia objeto de las reivindicaciones 1-10 no es nueva no puede comprender un nivel inventivo.

Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) PCT)

La materia objeto de las reivindicaciones 1-10 no es industrialmente aplicable.

Re Item V

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

El uso de las marcas Avastin®, Herceptin®, MabThera®, Omnitarg® y Zenapax® en la reivindicación 6 no es permitido puesto que no se puede garantizar que el producto a que se hace referencia no sea modificado mientras se mantiene su nombre durante el término de la patente. Las marcas y expresiones semejantes caracterizan el origen de los productos más que las propiedades de los productos

(que pueden cambiar de tiempo en tiempo) relevantes a la invención.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 23214 WO-ASK	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2006/006524	International filing date (day/month/year) 05.07.2006	Priority date (day/month/year) 06.07.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. G01N33/53		
Applicant F. HOFFMANN - LA ROCHE AG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2007-01-23	Date of completion of this report 26.07.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Rosin, Oliver Telephone No. +31 70 340-8925 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/006524

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-23 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

Drawings, Sheets

1/5-5/5 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-10</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-10</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following document:

D1: WO03/024993

Novelty (Art 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-10 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 discloses (the references in parentheses applying to this document) a method for detecting the target antigen of a humanized therapeutic antibody, namely rituximab, in a sample, whereby the complex of the therapeutic antibody with the corresponding antigen, namely CD20, is detected (claims 1 and 7). The method for the detection is a sandwich ELISA (claim 50, par [0014]). This method is used for the follow-up of patients (claim 54, par [0016]). **D1 literally discloses " a method ... comprising detecting the levels of circulating antibody:antigen complexes" (claim 1) as well as "a method of detecting a therapeutic antibody:antigen complex comprising ... contacting the complex with a labelled second antibody; and measuring the labelled complex" (claim 9).**

The subject-matter of claims 1-10 is therefore not new.

Inventive Step (Art 33(3) PCT)

As the subject matter of claims 1-10 is not new it cannot involve an inventive step.

Industrial Applicability (Art 33(4) PCT)

The subject matter of claims 1-10 is industrial applicable.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The use of the trademarks Avastin®, Herceptin®, MabThera®, Omnitarg® and Zenapax® in claim 6 is not allowed as it may not be guaranteed that the product referred to is not modified while maintaining its name during the term of the patent. Trademarks and similar expressions characterize the commercial origin of goods rather than the properties of the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/006524

goods (which may change from time to time) relevant to the invention.

**DETECCIÓN DE UN ANTÍGENO DIANA INDEPENDIENTEMENTE DE
LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UN ANTICUERPO TERAPÉUTICO
CORRESPONDIENTE**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con el campo de los anticuerpos terapéuticos. La invención especialmente está relacionada con un método para la detección del antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra que consiste en los siguientes pasos: a) proporcionar la muestra a analizar, b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo de antígeno diana-anticuerpo terapéutico y c) detectar el complejo formado en (b).

La presente invención se refiere a un método para detectar un antígeno diana independientemente de la presencia o ausencia de un anticuerpo terapéutico correspondiente. Se
5 refiere especialmente a la medición de un antígeno diana en presencia de un anticuerpo terapéutico correspondiente. La presente invención describe un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra, que consiste en los siguientes pasos a) proporcionar la
10 muestra a analizar, b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico, y c) detectar el complejo formado
15 en (b). También se refiere a la utilización de dicho método para el seguimiento de un paciente.

Desde que Köhler y Milstein desarrollaron los primeros anticuerpos monoclonales en 1974 se ha dedicado mucho esfuerzo al desarrollo de anticuerpos apropiados para el tratamiento en humanos. Los primeros anticuerpos monoclonales
20 que se comercializaron se habían desarrollado en ratas y en ratones. Estos anticuerpos, cuando se utilizaban para el tratamiento de seres humanos, causaban efectos secundarios no deseados debidos a anticuerpos anti-roedor. Se dedicó
25 mucho esfuerzo para reducir o incluso eliminar dichos efectos secundarios.

Durante los últimos diez años se ha introducido en el mercado una cantidad continuamente creciente de anticuerpos

monoclonales humanos y de anticuerpos monoclonales humanizados. Herceptin® y MabThera® de Hoffmann-La Roche, Basel, son ejemplos muy conocidos.

5 Actualmente se encuentra bajo investigación una cantidad relativamente significativa de anticuerpos monoclonales humanos o humanizados y requiere un estudio en animales de laboratorio antes de poder considerar su administración en humanos para los primeros ensayos.

10 Los anticuerpos terapéuticos monoclonales generalmente se deben utilizar con niveles séricos de entre aproximadamente 1 nanogramo por ml hasta unos 100 microgramos por ml. De este modo el anticuerpo terapéutico, al menos durante ciertos momentos de un régimen de tratamiento, está presente a una concentración relativamente alta, por ejemplo a
15 una concentración igual o incluso superior a la concentración del antígeno diana correspondiente.

Se considera muy importante la realización de una medición adecuada del antígeno diana en sí, especialmente en el seguimiento de los pacientes tras el tratamiento y especialmente tras el tratamiento con el anticuerpo terapéutico correspondiente. Dado que durante el transcurso de un régimen de tratamiento la concentración de un anticuerpo terapéutico variará en gran medida, cualquier interferencia de dicho anticuerpo terapéutico en un ensayo dispuesto para
20 realizar la medición de su correspondiente antígeno diana puede generar, y muy probablemente generará, mediciones erróneas de dicho antígeno diana.
25

El nivel de un antígeno diana puede detectarse median-

te cualquier método apropiado. En la práctica clínica habitual en la mayoría de los casos dichos métodos emplearán anticuerpos contra el antígeno diana, los métodos conocidos como ensayos inmunológicos. Una concentración alta o variable de un anticuerpo terapéutico puede interferir en el ensayo inmunológico utilizado para medir el nivel de su antígeno diana.

Como sabrá ver el experto en la materia, no es posible, o al menos no es una tarea fácil, utilizar el anticuerpo terapéutico en sí para la detección de su correspondiente antígeno diana. Esta misma dificultad aparecerá frecuentemente si el anticuerpo terapéutico, y al menos uno de los anticuerpos utilizados en un ensayo inmunológico, se unen al mismo epítipo de un antígeno diana. Mientras que este hecho es de dominio y aceptación general, ahora se ha encontrado sorprendentemente que un ensayo inmunológico para la detección de un antígeno diana también puede verse comprometido por la presencia o ausencia de un anticuerpo terapéutico incluso si el anticuerpo terapéutico se une a un epítipo no unido al anticuerpo o anticuerpos utilizados en un ensayo inmunológico para el correspondiente antígeno diana.

Jilani et al. (Jilani, I., et al., Blood 1032 (2003) 3514-3520) informaron de que para detectar rituximab sobre la superficie celular, se utilizaron anticuerpos que detectaban de forma específica la secuencia de ratón en el rituximab y no presentaban reacciones cruzadas con las Ig humanas. En la WO 03/024993 se describe un método para de-

tectar y monitorizar un complejo anticuerpo terapéutico-antígeno, el antígeno soluble, el anticuerpo terapéutico libre y el anticuerpo terapéutico total.

5 Una tarea de la presente invención fue investigar si se podían mejorar los métodos de detección de un antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra. Dicho método debe proporcionar un valor correcto y cierto de la concentración de antígeno diana, independientemente de la presencia o no presencia del correspondiente anticuerpo te-
10 rapéutico y debe ser útil para realizar mediciones consecutivas, por ejemplo para el seguimiento de pacientes. La invención ha llevado a cabo esta tarea tal y como se describe a continuación y en la sección de ejemplos y como se reivindica en las reivindicaciones anexas.

15 En una primera realización la presente invención se refiere a un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico de una muestra, que consiste en los siguientes pasos a) proporcionar la muestra a analizar, b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo
20 las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de modo que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico, y c) detectar el complejo formado en b).

25 El término «antígeno diana» se refiere a una biomolécula que se une a su correspondiente anticuerpo terapéutico. A modo de ejemplo, el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico para HER2 (= ErbB2 o p 185 ^{neu}), como Herceptin® o Omnitarg®, es HER2, el de un anticuerpo terapéutico para

CD52, como Campath®, es CD52, el de un anticuerpo terapéutico para EGFr, como Erbitux®, es EGFr, el de un anticuerpo terapéutico para CD33, como Mylotarg®, es CD33, el de un anticuerpo terapéutico para Tag-72, como OncoScint®, es Tag-72, el de un anticuerpo terapéutico como 17-1A, como Panorex®, es 17-1A, el de un anticuerpo terapéutico para CD20, como Rituxan®, MabThera® o Zevalin®, es CD20, y el de un anticuerpo terapéutico para CD25, como Zenapax®, es CD25. El antígeno diana puede ser un antígeno diana soluble, por ejemplo secretado o liberado, o un antígeno diana unido a la membrana (celular).

En otra realización dicho complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico, formado en el paso b) se forma con el total del antígeno diana formando un complejo con el anticuerpo terapéutico.

El término «antígeno diana soluble», tal y como se utiliza en esta solicitud, se refiere a la forma soluble, es decir secretada o liberada, de un antígeno diana unido a membrana de un anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos terapéuticos en su mayoría se dirigen contra antígenos de la superficie celular, como por ejemplo los de las células cancerígenas, a los que se unen. Además de la variante de un antígeno de superficie celular unido a membrana, secretado o liberado, es decir soluble, las células pueden producir otras variantes de dicho tipo de antígeno. Se puede encontrar el antígeno soluble en los fluidos corporales de un individuo afectado. El «antígeno diana soluble» es la variante secretada o liberada del antígeno unido a membra-

na, de forma que las variables solubles poseen la misma secuencia aminoacídica y la misma estructura secundaria que al menos una parte del dominio extracelular del antígeno unido a membrana, permitiendo esto que un anticuerpo dirigido contra el dominio extracelular de un antígeno diana (unido a membrana) también se pueda unir a un antígeno diana soluble.

En otra realización dicho antígeno diana es un antígeno diana soluble.

El término «epítopo» tal como se utiliza en esta solicitud se refiere a un determinante proteico capaz de unirse de forma selectiva a un anticuerpo. Los epítomos generalmente consisten en agrupaciones de moléculas de superficie químicamente activa, tales como los aminoácidos o las cadenas laterales glucídicas y generalmente presentan características estructurales tridimensionales, así como características específicas de carga. Los epítomos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión al primero pero no al último se pierde en presencia de disolventes desnaturalizantes. Dependiendo del tamaño del antígeno al que pertenece el epítopo puede haber disponible más de un epítopo por antígeno, lo que hace que de forma similar pueda existir más de un sitio de unión de anticuerpo (=epítopo) por antígeno.

De acuerdo con la presente invención una «muestra» puede ser cualquier muestra líquida o de tejido extraída del animal de experimentación, preferentemente de un mamífero. Preferentemente la muestra será una muestra líquida

como la saliva, la orina, la sangre completa, el plasma o el suero. Preferentemente la muestra será de sangre completa, de plasma o de suero. Preferentemente la muestra estará libre de células, por ejemplo será una muestra que no con-
5 tenga células portadoras de antígeno diana unido a membrana.

Las condiciones apropiadas para la unión apropiada de un antígeno diana a su correspondiente «anticuerpo terapéutico» son conocidas por el experto en la materia o se pueden determinar fácilmente. Bajo estas condiciones el anti-
10 cuerpo terapéutico se une al antígeno diana, tanto la variante unida a membrana como la variante soluble, y se forma un complejo inmunológico entre el antígeno diana y el anticuerpo terapéutico, dando como resultado un complejo
15 antígeno diana-anticuerpo terapéutico. Este complejo puede detectarse mediante cualquier sistema apropiado.

En una realización preferida se detecta un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico con ayuda de un ensayo inmunológico. El ensayo inmunológico utilizado preferen-
20 temente es un ensayo inmunológico heterogéneo. También se prefiere que la detección del complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico tenga lugar mediante un ensayo inmunológico competitivo o mediante un ensayo inmunológico llamado de tipo «sándwich».

25 El experto en la materia no tendrá problemas en poner en marcha un ensayo inmunológico capaz de detectar el antígeno diana presente en el complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico. A modo de ejemplo, dicha detección

puede realizarse mediante un ensayo inmunológico tipo sándwich en el que se utiliza un anticuerpo como anticuerpo de captura, que se une al antígeno diana en un epítipo que no se superpone al epítipo del anticuerpo terapéutico. Para la
5 detección del complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico se prefiere utilizar un segundo anticuerpo o anticuerpo de detección para el antígeno diana que se una a un epítipo no reconocido ni por el anticuerpo terapéutico ni por el anticuerpo de captura.

10 Preferentemente se utiliza un anticuerpo de detección capaz de formar un complejo sándwich del tipo anticuerpo de detección-antígeno diana-anticuerpo terapéutico. Dicho anticuerpo secundario o de detección preferentemente estará marcado de tal forma que facilite la detección directa o
15 indirecta.

Para la detección directa, el grupo marcador puede seleccionarse a partir de cualquiera de los grupo marcadores detectables conocidos, como los colorantes, grupos marcador
luminescentes como los grupos quimioluminiscentes, p.ej.,
20 ésteres de acridinio o dioxetanos, o colorantes fluorescentes, p.ej., fluoresceína, cumarina, rodamina, oxazina, resorufina, cianina y derivados de los mismos. Otros ejemplos de grupos de marcaje son los complejos luminiscentes metálicos, como los complejos de rutenio o de europio, las en-
25 zimas, p.ej., como se ha utilizado para los inmunoensayos ELISA o para CEDIA (Cloned Enzyme Donor Immunoassay, p.ej., EP 0 061 888), y los radioisótopos.

Los sistemas de detección indirecta comprenden, por

ejemplo, que el reactivo de detección, p.ej., el anticuerpo de detección, se marque con un primer componente de una pareja de unión de bioafinidad. Ejemplos de parejas de unión adecuadas son hapteno o antígeno/anticuerpo, biotina o análogos de biotina como aminobiotina, iminobiotina o destio-
5 biotina/avidina o estreptavidina, azúcar/lectina, ácido nucleico o análogo de ácido nucleico/ácido nucleico complementario, y receptor/ligando, p.ej., receptor hormona esteroidea/hormona esteroidea. Los primeros componentes de la
10 pareja de unión preferidos son hapteno, antígeno y hormona. Se prefieren haptenos como la digoxina, la digoxigenina y la biotina y análogos de los mismos. El segundo miembro de esta pareja de unión, p.ej., un anticuerpo, estreptavidina, etc., normalmente está marcado para permitir la detección
15 directa, p.ej., mediante los marcadores mencionados anteriormente.

Los inmunoensayos son bien conocidos por los expertos en la materia. Los métodos para llevar a cabo tales ensayos así como las aplicaciones prácticas y procedimientos se re-
20 sumen en los libros de texto relacionados. Algunos ejemplos de libros de texto relacionados son Tijssen, P., Preparación de conjugados enzima-anticuerpo u otros conjugados enzima-macromolécula en "Practice and theory of enzyme immunoassays", Burdon, R.H. y v. Knippenberg, P.H. (eds.), El-
25 sevier, Amsterdam (1990) pp. 221-278; y varios volúmenes de "Methods in Enzymology", Colowick, S. P. y Caplan, N. O. (eds), Academic Press, que tratan de métodos de detección inmunológica, especialmente los volúmenes 70, 73, 74, 84,

92 y 121.

En todos los métodos de detección inmunológica anteriores, las condiciones de reactivos se escogen de forma que permiten la unión de los reactivos empleados, p.ej.,
5 para la unión de un anticuerpo a su correspondiente antígeno. El complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico detectado de acuerdo con la presente invención está relacionado, mediante los procedimientos más actuales, con la correspondiente concentración del antígeno diana, tanto en su
10 forma unida a membrana como en su forma soluble.

El anticuerpo o anticuerpos que se unen al antígeno diana en un epítipo no reconocido por el anticuerpo terapéutico puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, fragmentos de este tipo de anticuerpos, así como
15 estructuras genéticas que contengan el dominio de unión de dichos tipos de anticuerpo. También se pueden utilizar fragmentos de anticuerpo apropiados. Los anticuerpos, así como los fragmentos de anticuerpo, se generan mediante los procedimientos más actuales, p.ej., como describe Tijssen
20 (Tijssen, P., Practice and theory of enzyme immuno assays 11 (1990), el libro entero, especialmente las páginas 43-78; Elsevier, Amsterdam).

El término «anticuerpo terapéutico» se refiere a cualquier preparación de anticuerpos destinada a ser utilizada
25 en seres humanos. Preferentemente dicho anticuerpo terapéutico será un anticuerpo monoclonal. Otros anticuerpos monoclonales preferidos serán los obtenidos a partir de primates superiores o los anticuerpos monoclonales humanos o los

anticuerpos humanizados. Preferentemente se tratará de un anticuerpo humano monoclonal. Otro anticuerpo monoclonal terapéutico preferido de este tipo es el anticuerpo monoclonal humanizado.

5 El término «anticuerpo monoclonal» tal como se usa aquí se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que forman la población son idénticos a excepción de la posible aparición de mutaciones naturales en cantidades pequeñas. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, dirigiéndose contra un sitio antigénico único. Además, en contraste con las preparaciones de anticuerpos policlonales, que incluyen anticuerpos diferentes contra diferentes determinantes (epí-
10 topos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un solo determinante del antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales presentan la ventaja de poder ser sintetizados sin contaminación de otros anticuerpos. El adjetivo "monoclonal" indica que el anticuerpo se ha obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, y no debe entenderse como un método en particular para sintetizar el anticuerpo. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales a utilizar de acuerdo con la presente invención pueden producirse mediante el método de hibridoma descrito por primera vez por Köhler, G., et al., Nature 256
15 (1975) 495-497, o pueden producirse mediante métodos de DNA recombinante (véase, p.ej., US 4.816.567). Los «anticuerpos monoclonales» también pueden aislarse a partir de bibliote-

cas de anticuerpos de fagos mediante las técnicas descritas por Clackson, T., et al., Nature, 352 (1991) 624-628 y Marks, J. D., et al., J. Mol. Biol. 222 (1991) 581-597, por ejemplo.

5 Las formas «humanizadas» de los anticuerpos no-humanos (p.ej., de roedor) son anticuerpos quiméricos que contienen secuencias parciales derivadas a partir de inmunoglobulina no-humana y a partir de una inmunoglobulina humana. La mayor parte de los anticuerpos humanizados se obtienen a partir
10 tir de una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor) en la que los residuos de una región hipervariable del receptor se reemplazan por residuos de una región hipervariable de una especie no-humana (anticuerpo donante) tal como el ratón, la rata, el conejo o los primates no-humanos que
15 presenten la especificidad y la afinidad adecuada. En algunos casos, se reemplazan los residuos de la región armazón (FR) de la inmunoglobulina humana por los residuos no-humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden presentar más modificaciones, p.ej., residuos
20 aminoacídicos que no se encuentran en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Dichas modificaciones dan como resultado variantes de dichos anticuerpos receptores o donantes que son homólogos pero no idénticos a la correspondiente secuencia parental. Estas modificaciones se realizan para perfeccionar el funcionamiento del anticuerpo.
25 En general, el anticuerpo humanizado contendrá prácticamente todos de al menos uno, y típicamente dos, de los dominios variables, en los que todos o prácticamente todos los

lazos hipervariables corresponden a aquellos de un anticuerpo donante humano y todas o prácticamente todas las FR son de un anticuerpo humano receptor. Los anticuerpos humanizados también incluirán al menos una fracción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), generalmente la de una inmunoglobulina humana.

En este caso se han descrito métodos para humanizar anticuerpos no-humanos en el campo. Preferentemente, un anticuerpo humanizado presenta uno o más residuos aminoacídicos que se han introducido a partir de una fuente no-humana. Estos residuos no-humanos frecuentemente se denominan residuos «importados», se recogen generalmente de un dominio variable «de importación». La humanización puede realizarse esencialmente de acuerdo con el método de Winter y colaboradores (Jones P. T., et al., Nature 321 (1986) 522-525; Riechmann, L., et al., Nature 332 (1988) 323-327; Verhoeven, M., et al., Science 239 (1988) 1534-1536; y Presta, L. G., Curr. Op. Struct. Biol. 2 (1992) 593-596), mediante la sustitución de las secuencias de región hipervariable por las correspondientes secuencias de un anticuerpo humano. Por lo tanto, dichos anticuerpos «humanizados» son anticuerpos quiméricos (US 4.816.567) en los que generalmente se ha sustituido considerablemente menos de un dominio variable humano intacto por la secuencia correspondiente de una especie no-humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados generalmente son anticuerpos humanos en los que algunos residuos de región hipervariable, y posiblemente algunos residuos FR, están sustituidos por resi-

duos de sitios análogos de anticuerpos de roedor.

La elección de los dominios variables humanos tanto ligeros como pesados para ser utilizados en la producción de los anticuerpos humanizados es muy importante para reducir la antigenicidad. De acuerdo con el método llamado «best-fit», la secuencia del dominio variable de un anticuerpo de roedor se compara con la biblioteca entera de secuencias de dominios variables humanos conocidas. La secuencia humana más parecida a la del roedor se acepta como la región armazón (FR) para el anticuerpo humanizado (Sims, M. J., et al., J. Immunol. 151 (1993) 2296-2308; Chothia, C., et al., J. Mol. Biol. 196 (1987) 901-917). Otro método utiliza una determinada región armazón obtenida a partir de la secuencia consenso de todos los anticuerpos humanos de un determinado subgrupo de cadenas ligeras o pesadas. La misma región armazón puede utilizarse para varios anticuerpos humanizados diferentes (Carter, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992) 4285-4289; Presta L. G., et al., J. Immunol. 151 (1993) 2623-2632).

Las inmunoglobulinas pueden generarse contra, p.ej., polipéptidos humanos, de ratón o de rata. Las inmunoglobulinas, policlonaes o monoclonales, que reconocen específicamente el antígeno diana están englobadas en la invención. Dichas inmunoglobulinas se crean mediante técnicas inmunológicas estándar conocidas por los expertos en la materia. Las inmunoglobulinas pueden ser policlonaes o monoclonales o pueden producirse de forma recombinante tal como se hace para un anticuerpo humanizado. La determinación de si un

anticuerpo está unido al mismo epítopo que un anticuerpo terapéutico conocido o no puede realizarse fácilmente mediante un sistema de ensayo competitivo.

La posible superposición de epítopos de dos anticuerpos unidos al mismo antígeno diana puede detectarse con la ayuda de un sistema de ensayo competitivo. Con este propósito, por ejemplo con la ayuda de un inmunoensayo, se comprueba el grado con el que el nuevo anticuerpo compite con el anticuerpo conocido por la unión a un antígeno diana inmovilizado. Con este propósito, se incubaba un antígeno diana apropiadamente inmovilizado con el anticuerpo conocido en una forma marcada y un exceso del anticuerpo en cuestión. Mediante la detección del marcaje unido se puede deducir fácilmente la proporción en la que el anticuerpo en cuestión puede desplazar al anticuerpo conocido del sitio de unión (=epítopo). Si se da un desplazamiento inferior al 20 %, preferentemente inferior al 10 %, a la misma concentración o a concentraciones superiores, preferentemente en caso de un exceso del anticuerpo en cuestión de 10^5 unidades, respecto al anticuerpo conocido, entonces no hay superposición de epítopo.

Son ejemplos conocidos de anticuerpos terapéuticos humanizados los conocidos como anticuerpos anti-ErbB2 que incluyen huMAb4D5-1, huMAb4D5-2, huMAb4D5-3, huMAb4D5-4, huMAb4D5-5, huMAb4D5-6, huMAb4D5-7 y huMAb4D5-8 (HERCEPTIN®) tal y como se describen en la Tabla 3 de la patente estadounidense US 5.821.337, incorporada aquí expresamente como referencia; así como los 520C9 humanizados

(descritos en WO 93/21319) y los anticuerpos 2C4 como se describen en PCT/US 03/21590.

Preferentemente el anticuerpo terapéutico utilizado en un método de acuerdo con la presente invención se selecciona a partir del grupo que consiste en Campath®, Erbitux®, Herceptin®, MabThera®, Mylotarg®, OncoScint®, Omnitarg®, Panorex®, Rituxan®, Zevalin® y Zenapax®, preferentemente del grupo que consiste en Herceptin®, MabThera®, Omnitarg® y Zenapax®.

10 Zevalin® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como ibritumomab. Este anticuerpo terapéutico se basa en un anticuerpo monoclonal que se une a CD20 y está aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B.

15 Rituxan® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como rituximab. Este anticuerpo terapéutico se basa en un anticuerpo monoclonal que se une a CD20 y está aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B.

20 Panorex® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como edrecolomab. Este anticuerpo terapéutico se une al antígeno 17-1A (Ep-CAM) y se ha aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal.

25 OncoScint® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como satumomab. Este anticuerpo terapéutico se une al antígeno del pancarcinoma Tag-72 y se ha aprobado para el tratamiento de los carcinomas de colon y de ovario.

Mylotarg® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como gemtuzumab. Este anticuerpo terapéutico se basa en un anticuerpo monoclonal que se une a CD33 y está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia mieloide.

Erbitux® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como cetuximab. Este anticuerpo terapéutico se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) y ha sido aprobado para el cáncer colorrectal.

Campath® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como alemtuzumab. Este anticuerpo terapéutico se basa en un anticuerpo monoclonal que se une a CD52 y está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

Herceptin® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como trastuzumab. Este anticuerpo terapéutico se basa en el anticuerpo monoclonal 4D5. Se une a HER2. HER2 también se conoce como ErbB2 o p 185 neu. Se ha demostrado que Herceptin® tiene un efecto positivo sobre la supervivencia de pacientes HER2-positivos con cáncer de mama (De Laurentiis M., et al., Ann Oncol. 16 (2005) iv7-iv13).

MabThera® es la denominación comercial del anticuerpo terapéutico también conocido como rituximab. Este anticuerpo terapéutico se basa en un anticuerpo monoclonal que se une a CD20. Se ha demostrado que MabThera® tiene un efecto positivo en la supervivencia de los pacientes que padecen

de linfoma no-Hodgkin indolente y agresivo (Di Bella, N., et al., Cancer 103 (2005) 978-984).

5 Omnitarg® es la denominación comercial de un nuevo anticuerpo terapéutico que se une a HER2. Se basa en el anticuerpo monoclonal 2C4. Los anticuerpos 2C4 y 4D5 se unen a diferentes epítomos de HER2. Omnitarg® actualmente está siendo sometido a ensayos clínicos. Se espera que posea un efecto positivo sobre la supervivencia de pacientes HER2-negativos con cáncer de mama (Badache A., et al., Cancer Cell 5 (2004) 299-301).

15 Zenapax® es la denominación comercial de un anticuerpo terapéutico que se une al receptor de interleucina-2. Está asociado a la disminución del rechazo y la supervivencia mejorada en receptores de transplante renal (Morris J. A., et al., Clin Transplant. 19 (2005) 340-345).

También se prefiere que el antígeno diana detectado en un método de acuerdo con la presente invención se seleccione a partir del grupo que consiste en HER2, receptor de interleucina-2, IGF-1R, EGFr, Tag-72, 17-1A, CD52, CD25, CD33 y CD20; preferentemente del grupo que consiste en HER2, receptor de la interleucina-2, IGF-1R, y CD20, preferentemente del grupo que consiste en HER2, receptor de interleucina-2, y CD20.

25 Como se menciona anteriormente, los inventores de la presente invención descubrieron que no sólo los anticuerpos terapéuticos que se unen a un epítomo también unido a un anticuerpo utilizado en un ensayo para detectar el antígeno diana correspondiente interferirán con este ensayo. También

pueden existir interferencias y se han observado en métodos de ensayo que utilizan anticuerpos contra epítomos no superponibles del antígeno diana. Las observaciones específicas presentadas en la sección Ejemplos se han realizado con
5 ensayos para el antígeno HER2 y dos anticuerpos terapéuticos distintos de unión a este antígeno diana. En todo caso, se ha de esperar que esto también sea cierto para la cuantificación exacta de otros antígenos diana. Los ejemplos demuestran que en el caso de los dos distintos anticuerpos
10 para HER2, es decir Herceptin® y Omnitarg®, se puede aplicar el método de acuerdo con la presente invención y el antígeno diana HER2 puede medirse de forma fiable independientemente de la presencia o ausencia del anticuerpo terapéutico correspondiente en la muestra investigada.

15 En una realización el anticuerpo terapéutico es Herceptin®, el anticuerpo de captura es Omnitarg® y el anticuerpo de detección es el anticuerpo anti-ErbB2 7C2.

En otra realización el anticuerpo terapéutico es Omnitarg®, el anticuerpo de captura es Herceptin® y el anticuerpo de detección es el anticuerpo anti-ErbB2 7C2.
20

Herceptin®, Omnitarg® y el anticuerpo anti-ErbB2 7C2 se unen a diferentes epítomos del antígeno HER2. El anticuerpo anti-ErbB2 7C2, p.ej., reconoce un epítomo en la región N-terminal del ErbB2 (véase p.ej., WO 98/17797).

25 En una realización del método de la invención el complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico formado en el paso b) se forma de tal manera que el antígeno diana total de la muestra queda formando un complejo con el anticuerpo

terapéutico.

La invención incluye un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico de una muestra, que consiste en los siguientes pasos

- 5 a) proporcionar la muestra a analizar,
- b) incubar esta muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico en el que el antígeno diana total está formando un
- 10 complejo con el anticuerpo terapéutico y
- c) detectar el complejo formado en b).

La medición fiable de un antígeno diana presentará una ventaja significativa para cualquier muestra que comprenda

15 la interferencia de un anticuerpo terapéutico. Por lo tanto, en una realización preferida la presente invención se refiere a un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico de una muestra en la que dicho anticuerpo terapéutico está presente, que consiste en los siguientes pasos: a) proporcionar la muestra a analizar, b)

20 incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para unir dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, en el que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico y c) detectar

25 el complejo formado en b).

El método de acuerdo con la presente invención será también de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes a los que se administra un anticuerpo terapéutico. Por lo

tanto, en una realización preferida la presente invención está relacionada con un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico de una muestra obtenida a partir de un paciente en tratamiento con dicho anticuerpo terapéutico, que consiste en los siguientes pasos: a) proporcionar la muestra a analizar, b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, en el que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico y c) detectar el complejo formado en b).

En una realización preferida la correcta determinación del correspondiente antígeno diana será útil para valorar la eficacia de la terapia. En otra realización preferida, el método de acuerdo con esta invención facilitará la valoración de una recidiva de la enfermedad subyacente.

En general, el médico clínico puede obtener información valiosa del seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con un anticuerpo terapéutico mediante la utilización del método presentado aquí. De este modo la presente invención también está relacionada con la utilización de un método como se ha presentado antes en el seguimiento de los pacientes.

Sin pretender relacionarlo con la explicación sugerida, es posible que la unión de un anticuerpo terapéutico a su antígeno diana tenga, p.ej., alguna influencia en la conformación de otros epítomos o en las propiedades de unión de otros anticuerpos a estos epítomos tal como se en-

cuentran en un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico. Preferiblemente, el método de acuerdo con la presente invención se utiliza incluso si los epítomos de un antígeno diana para los anticuerpos como se usan en un ensayo inmunológico y para el anticuerpo terapéutico, respectivamente, no se solapan.

En una realización, el método de la invención se realiza en un chip.

Un "chip" es un material sólido y no poroso, como un metal, vidrio o plástico. Opcionalmente el material puede estar recubierto por completo o en ciertas áreas. En la superficie del material está presente o puede estar presente cualquier disposición de puntos, visible o en coordenadas. En cada punto se puede inmovilizar un polipéptido definido, con o sin enlazante o espaciador a la superficie del material. Preferiblemente, los polipéptidos inmovilizados son al menos fragmentos de anticuerpos que son capaces de unirse al antígeno diana.

Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan para facilitar la comprensión de la presente invención, el verdadero alcance de la misma se expone en las reivindicaciones anexadas. Se debe entender que se pueden realizar modificaciones en los procedimientos expuestos sin alejarse del espíritu de la invención.

Descripción de las Figuras

Figura 1 Interferencia de dos anticuerpos terapéuticos diferentes en la detección de HER2 utilizando el ensayo comercial proporcionado por Oncogene Sciences.

Figura 2 Interferencia de dos anticuerpos terapéuticos diferentes en la detección de HER2 utilizando el ensayo comercial proporcionado por Bender.

Figura 3 Determinación del máximo de interferencia para el anticuerpo terapéutico Omnitarg®.

Figura 4 Determinación del máximo de interferencia para el anticuerpo terapéutico Herceptin®.

Figura 5 Curvas de calibrado de detección de HER2 mediante ensayos sin interferencia de Omnitarg® o Herceptin®, respectivamente.

Abreviaciones

Bi	biotina
EDTA	ácido etilendiamino tetraacético
ELISA	ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
15 Fcy (=Fcγ)	Fragmento Fc gamma de una inmunoglobulina
DIG (Dig)	digoxigenina
hu, H	humano/a
IgG	immunoglobulina G
n. d.	no definido/a
20 NSCLC	cáncer de pulmón de células no-pequeñas.
DO	densidad óptica
MAK (=Mab)	anticuerpo monoclonal
PAK (=Pab)	anticuerpo policlonal
R	vaca (Rind)
25 RPLA	Albúmina plasmática bovina
TA	temperatura ambiente
TAPS	ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico

VEGF factor de crecimiento del endotelio vascular

Ejemplo 1

Ensayos Comerciales para HER2

5 a) ELISA para HER-2/neu producidos por Oncogene Sci-
ence/Bayer Health Care LLC (Núm. Cat. DAKO Cytomation
EL5011)

10 Las incubaciones y los pasos de lavado se realizaron
de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fa-
bricante. Se inocularon soluciones estándar de 35, 25, 15,
15 7,5, 2,5 y 0 ng/ml de HER-2 con 500, 250, 0 µg/ml de Her-
ceptin® o con 500, 250, 0 µg/ml de Omnitarg®, respectiva-
mente. Estas muestras se incubaron sobre la placa microti-
tulada recubierta. Tras la adición y la incubación del an-
ticuerpo de detección, se añadió el sustrato y se leyó la
15 absorbancia a 492 nm. Los resultados se representan en la
Tabla 1.

Tabla 1

**Densidades ópticas (DO) medidas con y sin la interfe-
rencia del anticuerpo terapéutico en la muestra**

soluciones estándar inoculadas	c(HER2) en ng/ml	DO 492 nm	DO corregida con el blanco	diferencia con las sol. estándar sin inocular
Herceptin 250 µg/ml	34,3	2,246	1,833	3,5 %
Herceptin 250 µg/ml	24,5	1,829	1,416	0,1 %
Herceptin 250 µg/ml	14,7	1,263	0,850	7,8 %
Herceptin 250 µg/ml	7,4	0,853	0,440	-3,0 %
Herceptin 250 µg/ml	2,5	0,580	0,167	-25,6 %
Herceptin 250 µg/ml	0	0,396	-0,017	n.d.
Herceptin 500 µg/ml	33,6	2,184	1,771	6,8 %

soluciones estándar inoculadas	c(HER2) en ng/ml	DO 492 nm	DO corregida con el blanco	diferencia con las sol. estándar sin inocular
Herceptin 500 µg/ml	24	1,726	1,313	7,3 %
Herceptin 500 µg/ml	14,4	1,204	0,791	14,2 %
Herceptin 500µg/ml	7,2	0,798	0,385	9,8 %
Herceptin 500 µg/ml	2,4	0,514	0,101	24,1 %
Herceptin 500 µg/ml	0	0,395	-0,018	n.d.
Omnitarg 250 µg/ml	34,3	2,056	1,643	13,5 %
Omnitarg 250 µg/ml	24,5	1,591	1,178	16,9 %
Omnitarg 250 µg/ml	14,7	1,106	0,693	24,8 %
Omnitarg 250 µg/ml	7,4	0,762	0,349	18,3 %
Omnitarg 250 µg/ml	2,5	0,524	0,111	16,5 %
Omnitarg 250 µg/ml	0	0,401	-0,012	n.d.
Omnitarg 500 µg/ml	33,6	1,939	1,526	-6,0 %
Omnitarg 500 µg/ml	24	1,544	1,131	-15,7 %
Omnitarg 500 µg/ml	14,4	1,128	0,715	-34,3 %
Omnitarg 500 µg/ml	7,2	0,754	0,341	-38,1 %
Omnitarg 500 µg/ml	2,4	0,493	0,080	-19,4 %
Omnitarg 500 µg/ml	0	0,395	-0,018	n.d.
Sin inocular	35	2,313	1,900	
Sin inocular	25	1,830	1,417	
Sin inocular	15	1,335	0,922	
Sin inocular	7,5	0,840	0,427	
Sin inocular	2,5	0,546	0,133	
Sin inocular (blan- co)	0	0,413	0,000	

La diferencia en la recuperación de antígeno HER2 de-

bida a la inoculación del anticuerpo terapéutico Omnitarg® es de hasta un 38,1 % y la debida a la inoculación de Herceptin® es de hasta un 25,6 %, respectivamente. La interferencia debida a Omnitarg® y Herceptin® también se muestra en la Fig. 1.

b) **sp185^{HER-2} Module Set** fabricado por **Bender MedSystems** (Núm. Cat. Biozol BMS207MST)

Las incubaciones y los pasos de lavado se realizaron de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Se inocularon soluciones estándar de 20, 10, 5, 2,5 y 0 ng/ml de HER-2 con 500, 250, 0 µg/ml de Herceptin® o se inocularon con 500, 250, 0 µg/ml de Omnitarg®, respectivamente. Estas muestras se incubaron sobre la placa microtitulada recubierta. Tras la adición y la incubación del anticuerpo de detección, se añadió el sustrato y se leyó la absorbancia a 405 nm. Los resultados se representan en la Tabla 2.

Tabla 2
Densidades ópticas (DO) medidas con y sin interferencia del anticuerpo terapéutico en la muestra

soluciones estándar inoculadas con	c (HER2) in ng/ml	DO 405 nm	DO corregida con el blanco	diferencia con las sol. estándar sin inocular
Herceptin 250 µg/ml	20	0,043	0,001	98,6 %
Herceptin 250 µg/ml	10	0,043	0,001	97,1 %
Herceptin 250 µg/ml	5	0,043	0,001	95,0 %
Herceptin 250 µg/ml	2,5	0,044	0,002	77,8 %
Herceptin 250 µg/ml	0	0,044	0,002	n.d.

soluciones estándar inoculadas con	c(HER2) in ng/ml	DO 405 nm	DO corregida con el blanco	diferencia con las sol. estándar sin inocular
Herceptin 500 µg/ml	20	0,044	0,002	97,1 %
Herceptin 500 µg/ml	10	0,044	0,002	94,3 %
Herceptin 500 µg/ml	5	0,043	0,001	95,0 %
Herceptin 500 µg/ml	2,5	0,044	0,002	77,8 %
Herceptin 500 µg/ml	0	0,044	0,002	n.d.
Omnitarg 250 µg/ml	20	0,105	0,063	10,0 %
Omnitarg 250 µg/ml	10	0,071	0,029	17,1 %
Omnitarg 250 µg/ml	5	0,058	0,016	20,0 %
Omnitarg 250 µg/ml	2,5	0,051	0,009	0,0 %
Omnitarg 250 µg/ml	0	0,043	0,001	n.d.
Omnitarg 500 µg/ml	20	0,103	0,061	12,9 %
Omnitarg 500 µg/ml	10	0,067	0,025	28,6 %
Omnitarg 500 µg/ml	5	0,059	0,017	15,0 %
Omnitarg 500 µg/ml	2,5	0,050	0,008	11,1 %
Omnitarg 500 µg/ml	0	0,044	0,002	n.d.
Sin inocular	20	0,112	0,070	
Sin inocular	10	0,077	0,035	
Sin inocular	5	0,062	0,020	
Sin inocular	2,5	0,051	0,009	
Sin inocular (blanco)	0	0,042	0,000	

La diferencia en la recuperación de antígeno HER2 debida a la inoculación del anticuerpo terapéutico Herceptin® es de hasta un 98,6 % y la debida a la inoculación de Omnitarg® es de hasta un 28,6 %, respectivamente. Esto también

se muestra en la Fig. 2.

Ejemplo 2

Ensayo para la detección de HER2 en presencia de Omnitarg®

5 El ensayo se realizó sobre chips de poliestireno recubiertos con estreptavidina. El anticuerpo para HER2 se situó sobre el chip en forma de líneas de aproximadamente diez gotas de 250 pL. Se utilizó MAK<Her2>H-4D5-IgG-Bi (=anticuerpo monoclonal biotinilado del clon 4D5 contra
10 HER2) como anticuerpo de captura para establecer un ensayo sin interferencia de Omnitarg®. La concentración de los anticuerpos biotinilados fue de 100 µg/ml. Los chips se almacenaron a 4 °C.

Se utilizó MAK<Her2>M-7C2-IgG-Dig (anticuerpo monoclonal digoxigenilado del clon 7C2) como anticuerpo conjugado.
15 La solución de reserva de este conjugado se almacenó a -20 °C.

La proteína estándar HER2 sp185 (HER-2) (sHER-2), producto comercializado (Biozol #BMS207MST S), se almacenó a -
20 20 °C a una concentración de 1000 ng/ml.

Como tampón básico para la muestra y el conjugado se utilizó una solución salina tamponada con fosfato (50mM dihidrogenofosfato sódico monohidrato, 150mM NaCl a pH 7), con azida sódica (0,09 % Na-azida) como conservante, y
25 otros aditivos (0,035 % EDTA, 0,05 % Tween 20®, 2,00 % RPLA4 (Roche Núm. 1726544001), 0,10 % PAK<->R IgG (Roche Núm. 1108750001), 100 µg/ml mouse-MAK-33-IgG-Poly (Roche Núm. 1939661001)). El tampón de muestra se ha filtrado (ta-

maño de poro de 0,2 μ m) y se ha almacenado a 4 °C antes de ser utilizado.

La solución de reserva del anticuerpo terapéutico Omnitarg® rhuMAb 2C4 G186 CP R9805AX (fabricado por Genentech, Inc.) tenía una concentración de 25 mg/ml y se almacenó a 4 °C.

Como anticuerpo de detección se utilizó MAK<Dig>M19-11-IgG conjugado con partículas de latex fluorescente a 110 nm. El conjugado del anticuerpo de detección se almacenó a 4 °C.

Como tampón de detección se utilizó un tampón (TAPS 50mM y NaCl 1M) con pH 8,5, que contenía azida sódica (0,09 % Na-azida) como conservante y otros aditivos (0,05 % Tween 20®, 0,50 % RPLA4 (Roche Núm. 1726544001), 10 μ g/ml mouse-MAK-33-IgG-Poly (Roche Núm. 1939661001)). El tampón de detección se filtró (tamaño de poro de 0,2 μ m) y se almacenó a 4 °C antes de ser utilizado.

El tampón de lavado fue un tampón 10mM Tris/HCl con pH 8,0 que contenía un 0,001 % de Oxypyrion, un 0,001 % de MIT, y un 0,01 % de Thesit. El tampón de lavado se filtró (tamaño de poro de 0,2 μ m) y se almacenó a 4 °C antes de ser utilizado.

a) Detección de una posible interferencia del Omnitarg®

El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente. Todos los reactivos se llevaron hasta esa temperatura antes de realizar el ensayo.

Se incubó una muestra que contenía 20 ng/ml de HER2

con distintas cantidades de Omnitarg® para obtener las concentraciones dadas en la Fig. 3. Estas muestras se diluyeron 1:5 en tampón de muestra. Se añadieron dobletes de la muestra diluida de 40 µl cada uno a los chips y se incubaron a TA durante 10 min. Después los chips se lavaron mediante un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo conjugado MAK<Her2>M-7C2-IgG-Dig se diluyó hasta 3 µg/ml en tampón conjugado. Se añadieron 40 µl de anticuerpos conjugados diluidos a cada chip y se incubaron durante 5 min realizando a continuación un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo de detección marcado se diluyó 1:5 en tampón de marcaje (= de detección). Se añadieron 40 µl del anticuerpo de detección diluido a cada chip y se incubaron durante 5 min. Tras realizar un paso final de lavado, el marcaje unido se cuantificó mediante un laser con una excitación de 633 nm. La imagen digital se transforma en cuentas mediante el software apropiado. Como se puede ver en la Fig. 3 Omnitarg® (con una concentración final superior a los 25 µg/ml) causó interferencias de forma constante en el ensayo descrito.

b) Medición del HER2 en presencia de Omnitarg®

Para medir las muestras que pudiesen mostrar interferencias de Omnitarg® se ha añadido el principio activo de este fármaco (rhu Mab 2C4 G186 CP R9805AX) al tampón de muestra a una concentración final de 6,25 µg/ml (= tampón de muestra (A)).

Para la preparación de las muestras artificiales se diluyó el material estándar HER2 a 500, 200, 100, 50, 20,

10, 5, 2,5; 1 y 0 ng/ml, respectivamente, en suero de ratón. Estas muestras se diluyeron 1:5 en tampón de muestra (A). Se añadieron dobletes de la muestra diluida de 40 µl cada uno a los chips y se incubaron a TA durante 10 min.

5 Después los chips se lavaron mediante un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo conjugado MAK<Her2>M-7C2-IgG-Dig se diluyó hasta 3 µg/ml en tampón conjugado. Se añadieron 40 µl de anticuerpos conjugados diluidos a cada chip y se incubaron durante 5 min realizando a continuación un

10 proceso de lavado automatizado. El anticuerpo de detección marcado se diluyó 1:5 en tampón de marcaje (=de detección). Se añadieron 40 µl del anticuerpo de detección diluido a cada chip y se incubaron durante 5 min. Tras realizar un paso final de lavado el marcaje unido se cuantificó mediante

15 un laser con una excitación de 633 nm. La imagen digital se transforma en cuentas mediante el software apropiado. Las cuentas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3
Cuentas obtenidas en los puntos MAK<Her2>H-4D5-IgG-Bi
(curva de calibrado en tampón A)

sHER2 en ng/ml	Cuentas sobre Bi (4D5)
0	4
1	205
2,5	503
5	1064
10	3197
20	5201

sHER2 en ng/ml	Cuentas sobre Bi (4D5)
50	16316
100	25107
200	38368
500	50449

Como puede verse en la Tabla 3, fue posible establecer fácilmente una curva de calibrado en presencia de un nivel base de Omnitarg®.

Ejemplo 3

5 **Ensayo para la detección de HER2 en presencia de Herceptin®**

El ensayo se realizó sobre chips de poliestireno recubiertos con estreptavidina. El anticuerpo para HER2 se situó sobre el chip en forma de líneas de aproximadamente diez gotas de 250 pL. Se utilizó MAK<Her2>H-2C4-IgG-Bi (=anticuerpo monoclonal biotinilado del clón 2C4 contra HER2) para establecer un ensayo sin interferencia de Herceptin®. La concentración de los anticuerpos biotinilados fue de 100 µg/ml. Los chips se almacenaron a 4 °C.

15 Se utilizó MAK<Her2>M-7C2-IgG-Dig (anticuerpo monoclonal digoxigenilado del clón 7C2) como anticuerpo conjugado. La solución de reserva de este conjugado se almacenó a -20 °C.

20 La proteína HER2 estándar sp185 (HER-2) (sHER-2), producto comercializado (Biozol #BMS207MST S) se almacenó a -20 °C en una concentración de 1000 ng/ml.

Como tampón para de muestra y de conjugado se utilizó

una solución salina tamponada con fosfato (50mM dihidroge-
nofosfato sódico monohidrato, 150mM NaCl a pH 7), con azida
sódica (0,09 % Na-azida) como conservante y otros aditivos
(0,035 % EDTA, 0,05 % Tween 20®, 2,00 % RPLA4 (Roche Núm.
5 1726544001), 0,10 % PAK<->R IgG (Roche Núm. 1108750001),
100 µg/ml mouse-MAK-33-IgG-Poly (Roche Núm. 1939661001). El
tampón de muestra se filtró (tamaño de poro de 0,2 µm) y se
almacenó a 4 °C antes de ser utilizado.

La solución de reserva de la variante humana Mab4D5
10 del anticuerpo terapéutico Herceptin (producido por Roche
Diagnostics GmbH) tenía una concentración de 25 mg/ml y se
almacenó a -20 °C.

Como anticuerpo de detección se utilizó MAK<Dig>M19-
11-IgG conjugado con partículas de latex fluorescente a 110
15 nm. El conjugado del anticuerpo de detección se almacenó a
4 °C.

Como tampón de detección se utilizó un tampón (50 mM
TAPS y 1M NaCl) con pH 8,5, con azida sódica (0,09 % Na-
azida) como conservante y otros aditivos (0,05 % Tween 20®,
20 0,50 % RPLA4 (Roche Núm. 1726544001), 10 µg/ml mouse-MAK-
33-IgG-Poly (Roche Núm. 1939661001)). El tampón de detec-
ción se filtró (tamaño de poro de 0,2 µm) y se almacenó a 4
°C antes de ser utilizado.

El tampón de lavado fue un tampón 10mM Tris/HCl con pH
25 8,0 que contenía un 0,001 % de Oxypyrion, un 0,001 % de
MIT, y un 0,01 % Thesit. El tampón de lavado se filtró (ta-
maño de poro de 0,2 µm) y se almacenó a 4 °C antes de ser
utilizado.

a) Detección de una interferencia potencial del Herceptin®

El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente. Todos los reactivos se llevaron hasta esa temperatura antes de realizar el ensayo.

Se incubó una muestra que contenía 20 ng/ml de HER2 con distintas cantidades de Herceptin® para obtener las concentraciones dadas en la Fig. 4. Estas muestras se diluyeron 1:5 en tampón de muestra. Se añadieron dobletes de la muestra diluida de 40 µl cada uno a los chips y se incubaron a TA durante 10 min. Después los chips se lavaron mediante un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo conjugado MAK<Her2>M-7C2-IgG-Dig se diluyó hasta 3 µg/ml en tampón conjugado. Se añadieron 40 µl de anticuerpos conjugados diluidos a cada chip y se incubaron durante 5 min realizando a continuación un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo de detección marcado se diluyó 1:5 en tampón de marcaje. Se añadieron 40 µl del anticuerpo de detección diluido a cada chip y se incubaron durante 5 min. Tras realizar un paso final de lavado el marcaje unido se cuantificó mediante un laser con una excitación de 633 nm. La imagen digital se transforma en cuentas mediante el software apropiado. Como se puede ver en la Fig. 4 el Herceptin® (con una concentración superior a los 25 µg/ml) causó interferencias de forma constante en el ensayo descrito.

b) Medición del HER2 en presencia de Herceptin®

Para medir las muestras que pudiesen mostrar interfe-

rencias de Herceptin® se añadió el principio activo de este fármaco (MAK<Herceptin> 7.4.04) al tampón de muestra a una concentración final de 6,25 µg/ml (= tampón de muestra (B)). El tampón (B) se filtró (tamaño de poro de 0,2 µm) y
5 se almacenó a 4°C antes de ser utilizado.

Para la preparación de las muestras artificiales se diluyó el material estándar HER2 a 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2,5; 1 y 0 ng/ml, respectivamente, en suero de ratón. Estas muestras se diluyeron 1:5 en tampón de muestra
10 (B). Se añadieron dobletes de la muestra diluida de 40 µl cada uno a los chips y se incubaron a TA durante 10 min. Después los chips se lavaron mediante un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo conjugado MAK<Her2>M-7C2-IgG-Dig se diluyó hasta 3 µg/ml en tampón conjugado. Se añadie-
15 ron 40 µl de anticuerpos conjugados diluidos a cada chip y se incubaron durante 5 min realizando a continuación un proceso de lavado automatizado. El anticuerpo de detección marcado se diluyó 1:5 en tampón de detección. Se añadieron 40 µl del anticuerpo de detección diluido a cada chip y se
20 incubaron durante 5 min. Tras realizar un paso final de lavado el marcaje unido se cuantificó mediante un laser con una excitación de 633 nm. La imagen digital se transforma en cuentas mediante el software apropiado. Las cuentas se muestran en la Tabla 4.

25 **Tabla 4**
 Cuentas obtenidas en los puntos MAK<Her2>H-2C4-IgG-Bi
 (curva de calibrado en tampón B)

sHER2 en ng/ml	Cuentas so- bre Bi (2C4)
0	4
1	116
2,5	286
5	788
10	1975
20	3522
50	11541
100	18984
200	33293
500	48428

Como se puede observar en la Tabla 4, fue posible establecer fácilmente una curva de calibrado para HER2 en presencia de un nivel base de Herceptin®.

Ejemplo 4

5 Medición de HER2 en una muestra con y sin anticuerpo terapéutico, respectivamente

Se preparó un conjunto de sueros de ratones portadores del tumor KPL-4 (que se sabe que causa HER2) y se dividió en cuatro alícuotas.

10 Las alícuotas 1 y 2 se diluyeron 1:5 en tampón de muestra (B) y (A), respectivamente (=muestras no tratadas).

 A la alícuota 3 se le añadió Herceptin® adicional de tal forma que la concentración final fuera de 2000 µg/ml. Después se diluyó con tampón de muestra (B) para finalmente
15 obtener también una dilución 1:5 como como en la alícuota 1

(= muestra 3 tratada).

A la alícuota 4 se le añadió Omnitarg® adicional de tal forma que la concentración final fuera de 2000 µg/ml. Después se diluyó con tampón de muestra (A) para finalmente
5 obtener también una dilución 1:5 dilución como en la alícuota 2 (= muestra 4 tratada).

Las muestras se midieron tal como se describe en los ejemplos 2b) y 3b), respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

10 **Tabla 5**

Medición de una muestra en presencia de niveles elevados de anticuerpo terapéutico

muestra / «tratamien- to»	tampón	Cuentas en los puntos 2C4	Cuentas en los puntos 4D5	diferencia entre muestras «no tratadas» (1) y (2), respecti- vamente, y muestras «tratadas» (3) y (4), respectivamente
1 / no	B	23613		100 %
2 / no	A		22758	100 %
3/ Herceptin	B	21383		90 % = -10 % diferencia
4 / Omnitarg	A		21238	93 % = -7 % diferencia

A pesar de las enormes cantidades de anticuerpo tera-
péutico añadidas, las diferencias entre las muestras no-
tratadas y las muestras tratadas no son superiores al 10 %.
15 De esta forma se podría establecer un ensayo para ambas
drogas, Omnitarg® así como Herceptin®, que funcionase in-
cluso en presencia de cantidades elevadas del anticuerpo
terapéutico correspondiente.

Reivindicaciones de la patente

1. Un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra que consiste en los siguientes pasos:

- 5 a) proporcionar la muestra a analizar,
- b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico y
- 10 c) detectar el complejo formado en b).

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha detección se lleva a cabo mediante un ensayo inmunológico.

- 15 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado además en que dicho ensayo inmunológico es un ensayo inmunológico tipo sandwich.

4. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además en que dicho anticuerpo terapéutico es un anticuerpo humano o humanizado.

20

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado además en que dicho anticuerpo humano o humanizado es un anticuerpo monoclonal.

6. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho anticuerpo terapéutico se selecciona a partir del grupo que consiste en Avastin®, Herceptin®, MabThera®, Omnitarg®, y Zenapax®.

25

7. El método de acuerdo con una de las reivindicacio-

nes 1 a 5, en el que dicho antígeno diana se selecciona a partir del grupo que consiste en HER2, CD20 y receptor de interleucina-2.

5 8. Un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra en donde dicho anticuerpo terapéutico está presente que consiste en los siguientes pasos:

 a) proporcionar la muestra a analizar,

10 b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico y

 c) detectar el complejo formado en b).

15 9. Un método para detectar el antígeno diana de un anticuerpo terapéutico en una muestra obtenida de un paciente sometido a tratamiento con dicho anticuerpo terapéutico consistiendo en los pasos de

 a) proporcionar la muestra a analizar,

20 b) incubar dicha muestra con dicho anticuerpo terapéutico bajo las condiciones apropiadas para la unión de dicho anticuerpo terapéutico a dicho antígeno diana, de manera que se forma un complejo antígeno diana-anticuerpo terapéutico y

25 c) detectar el complejo formado en b).

 10. Utilización de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el seguimiento de pacientes.

Fig. 1

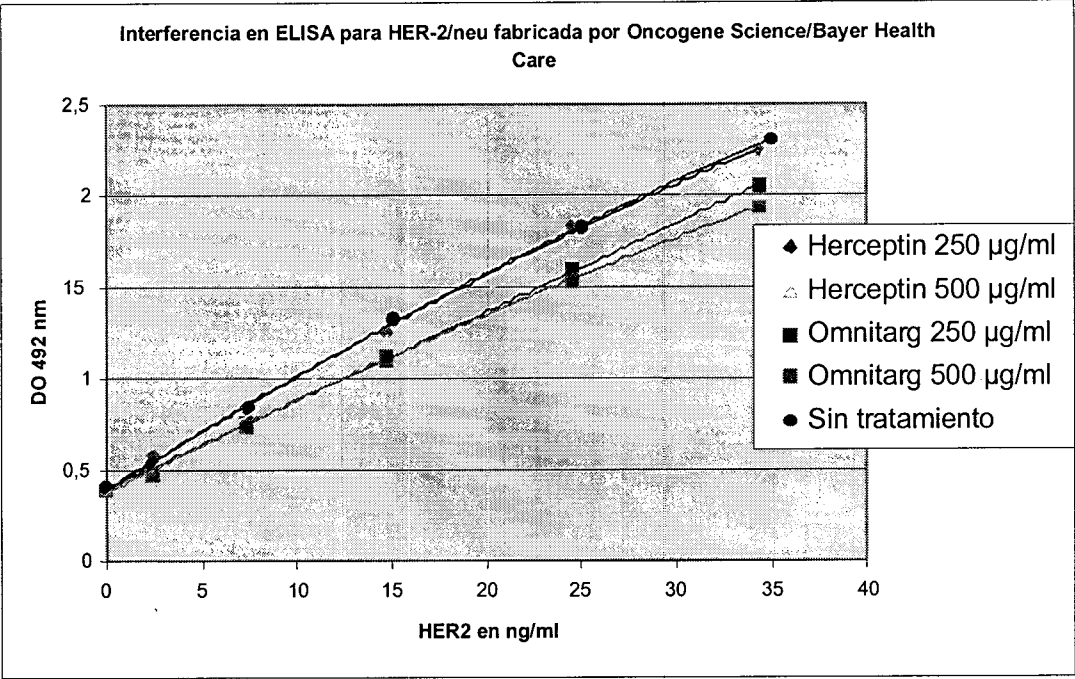


Fig. 2

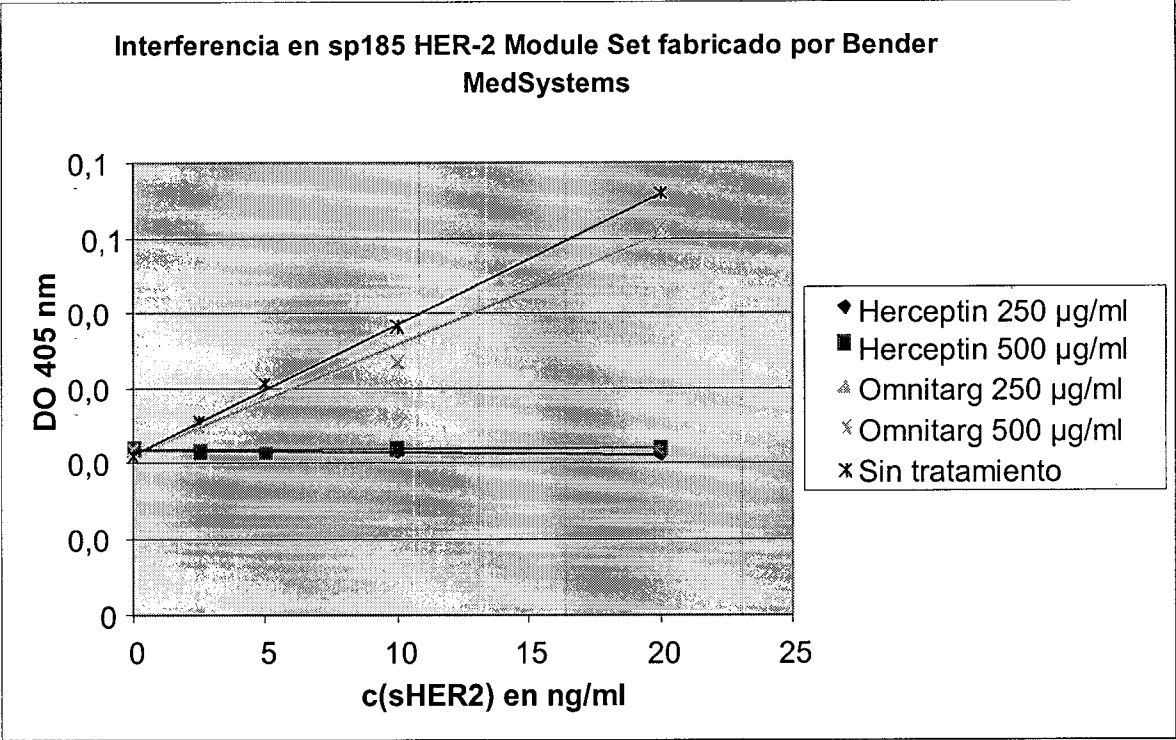


Fig. 3

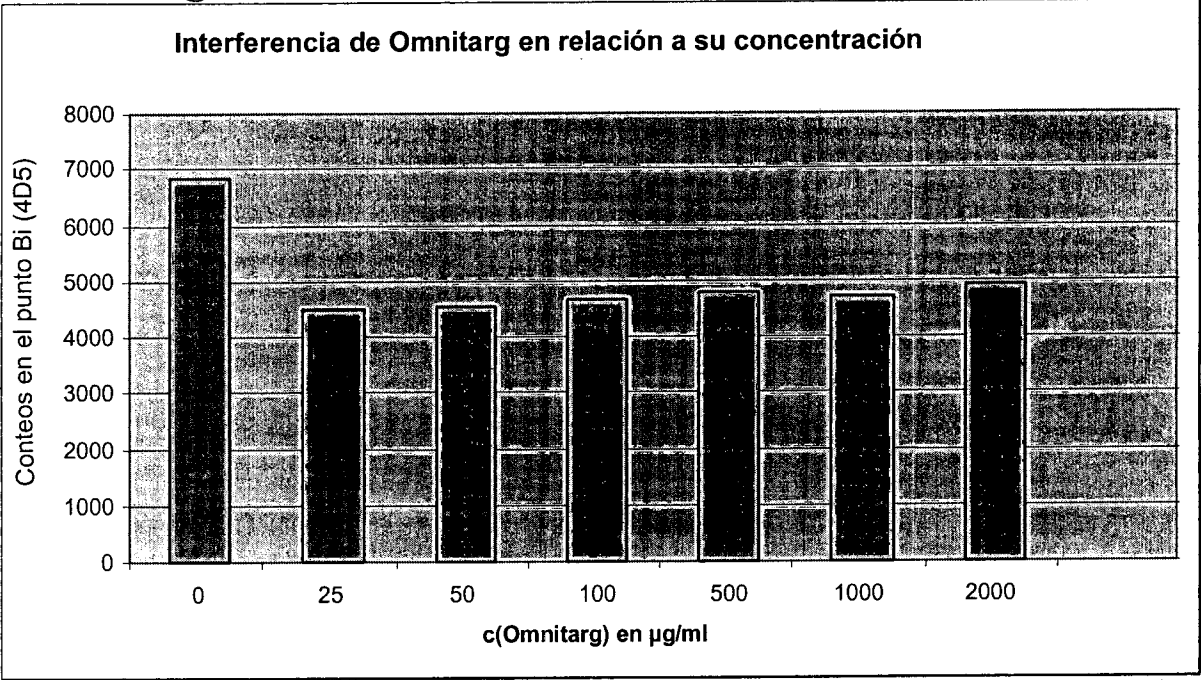


Fig. 4

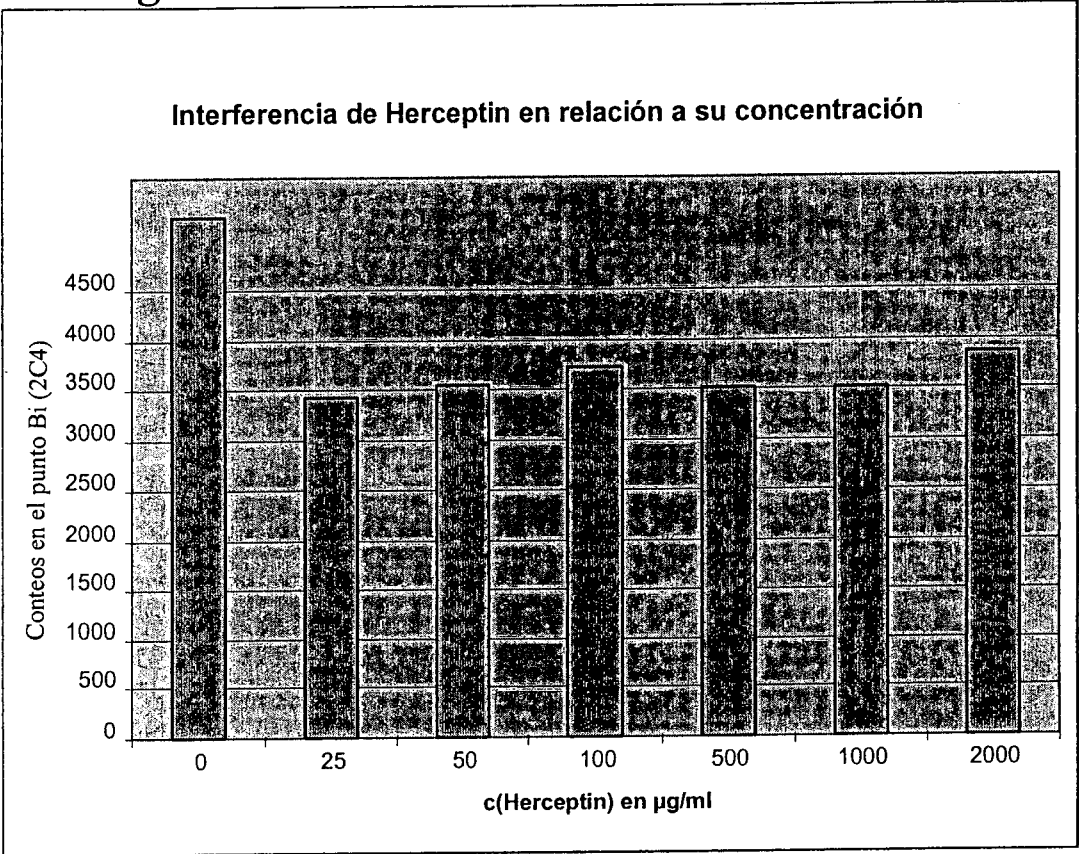
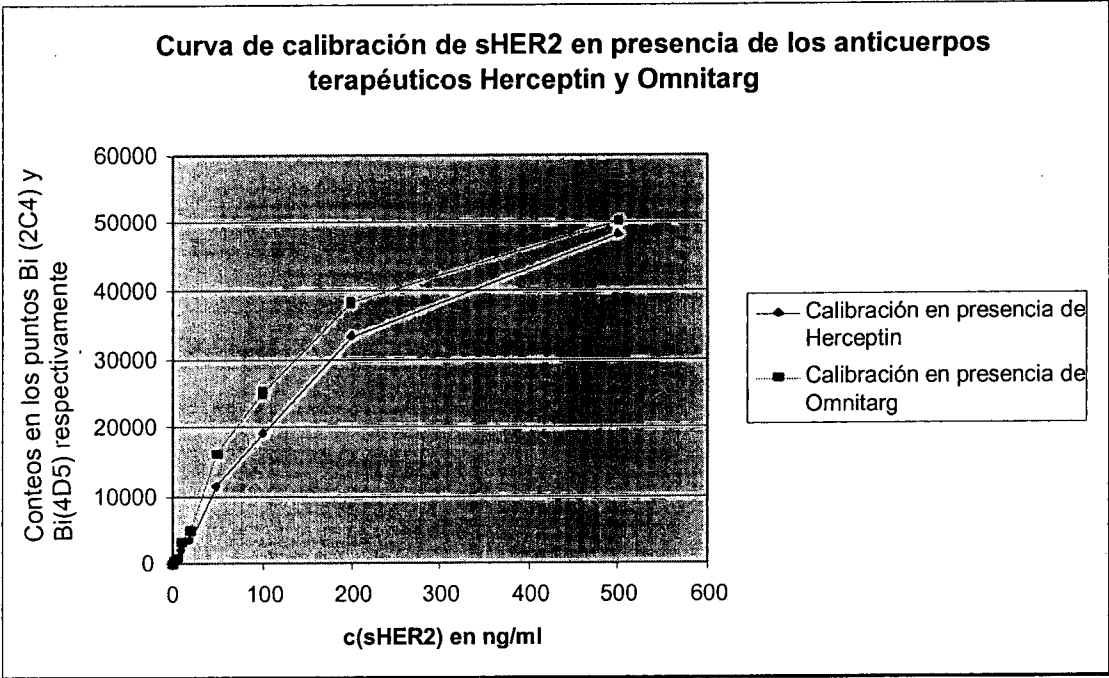


Fig. 5



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 105/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 20 de diciembre de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

Caso 23214

Colombia

Declaración

El suscrito Notario público de Basilea/ Suiza, por el presente acto declaro que la copia adjunta titulada Certificado es una copia fiel del documento original que fúe presentado ante mí por

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/ Suiza,

de Basilea/ Suiza, este 16-05-2006 (mayo diez y seis de dos mil seis)

(Fdo) Firma ilegible_____

A continuación aparece unido al documento antes descrito un sello que lleva una leyenda en idioma Suizo. El cual va unido al documento por un cordón.

= = =

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento público
2. ha sido firmado por nombre *ilegible*
3. En su función de *ilegible*
4. Y certificado por el sello de *ilegible*

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 DIC 24 A 9: 56
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Certificado

5. En Basilea Suiza
6. A los 17 días de Mayo de 2006
7. Por la chancillería del Cantón de Basilea-Studt
8. No. 9'547/7'990

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
105749
CANTON DE BASELSTADT
DOCUMENTO DESEMPENADO
AS FUNCIONES INDICADAS

9. Sello/Estampilla:	10. Firma (Fdo.) Ilegiblemente Heidi Fischer
----------------------	--

Sello de caucho del Cantón de la ciudad de Basilea Suiza con escudo en el centro

== ==

Caso 23214

Traspaso

Nosotros, los suscritos

Helmut Lenz, químico, ciudadano Alemán
Von-Kuehlmann-Strasse 14
D-82327 Tutzing, Alemania

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 13 del Ministerio de Justicia
BOGOTA D.C. 2001

Werner Scheur, bio-químico, ciudadano Alemán
Primelstrasse 3
D-82377 Penzberg, Alemania

Martina Thier, bio tecnólogo, ciudadano Alemán
Spethmannstrasse 14
D-83646 Bad Toelz, Alemania

CEDENTES. Por el presente acto declaramos que somos los inventores conjuntos de la invención titulada:

DETECCION DE UN ANTIGENO DIANA INDEPENDIENTEMENTE DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UN ANTICUERPO TERAPEUTICO CORRESPONDIENTE

Para la cual las primeras solicitudes se presentaron como sigue:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. de Serie</u>
23214 EP	06.07.2005	05014618.2
23214 EP1	06.03.2006	06004447.6

y que por una buena y valiosa contraprestación, cuyo recibo suficiente por el presente acto se reconoce, nosotros hemos vendido, traspasado y cedido todos los derechos y el título para y de la mencionada invención y de la mencionada solicitud en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La RocheAG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Bsilea (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña y Irlanda del Norte, Islandia, Ucrania, Uruguay, E. U. A., Venezuela.

Por virtud de este traspaso el mencionado CESIONARIO está totalmente facultado para solicitar y obtener en su propio nombre y en cualquier otro nombre en y para su propia cuenta y propósito PRIVILEGIOS DE PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países arriba mencionados, revindicar para

GABRIEL RICAURTE ECHEVARRIA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

los mismos el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país arriba mencionado de acuerdo con los convenios internacionales.

Firmado en Penzberg, el 27 de abril, 2006

Firmado ilegiblemente_____	Helmut Lenz
Firmado ilegiblemente_____	Werner Scheuer
Firmado ilegiblemente_____	Martina Thier

Se requiere autenticación notarial

= = = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 59.500

GABRIEL RICALARTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES 3487 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled Certificate is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

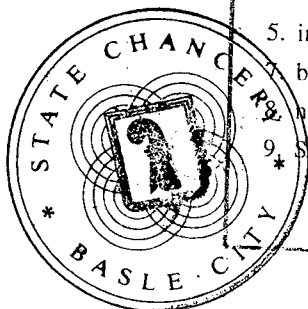
B - Switz

his 16-05-2006 (sixteenth day of May two thousand and six)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 506 No. 221



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	This official document
2. is signed by <i>P. Kuster</i>	
3. in his/her function as <i>Dr. Peter</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Gemeinde</i>	
Certified 11. Mai 2006	
5. in Basel (Bâle)	6. on
by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
7. No. 9547/7'990	
8. Seal/stamp:	9. Signature: <i>Fischer</i>
	Heidi Fischer

Assignment

I/WE, the undersigned

Helmut Lenz, chemist, a German citizen
Von-Kuehlmann-Strasse 14
D-82327 Tutzing, Germany

Werner Scheuer, biochemist, a German citizen
Prindelstraße 3
D-82377 Penzberg, Germany

Martina Thier, bio technologist, a German citizen
~~Enzianweg 16 Marktstrasse 17~~
~~D-83666 Waakirchen, Germany D-80802 Muenchen, Germany~~
Spethmannstrasse 14
D-83646 Bad Toelz, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Detection of a target antigen irrespective of the presence or absence of a corresponding therapeutic antibody

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
23214 EP	06.07.2005	05014618.2
23214 EP1	06.03.2006	06004447.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

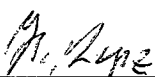
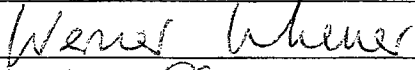
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Penzberg, April 27th, 2006
on

	Helmut Lenz
	Werner Scheuer
	Martina Thier

Notarization required

URNr. **K 649** / 2006

vom 27. April 2006 / li

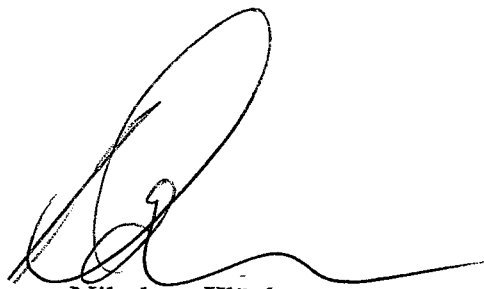
Ich beglaube die vorstehenden, vor mir vollzogenen Unterschriften von

Herrn Dr. Helmut Lenz, geboren am 9. April 1943, Chemiker,
Von-Kühlmann-Straße 14, 82327 Tutzing,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

Herrn Dr. Werner Scheuer, geboren am 10. November 1950, Biochemiker,
Primelstr. 3, 82377 Penzberg,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis, und

Frau Martina Thier, geboren am 21. September 1974, Biotechnologin,
Marktstr. 17, 80802 München,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis.

Penzberg, 27. April 2006

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'N' followed by a horizontal line and a small flourish.

Nikolaus Klöcker,

Notar in Weilheim i. OB.



No. 07-137640- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 18:50:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia