

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

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

Doctor

Jefe División de Nuevas Creaciones

José Luis SALAZAR LOPEZ

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009362- -00013-0000

Fecha: 2013-01-08 14:00:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

REF: Expediente No. 08-009362

Patente de Invención: "METODOS PARA LA PREPARACION DE FORMULACIONES ESTABLES DE INMUNOCONJUGADOS QUE ESTAN SUSTANCIALMENTE LIBRES DE PARTICULAS, LA FORMULACION DE INMUNOCONJUGADOS QUE COMPRENDE UN INMUNOCONJUGADO Y UNO O MAS EXCIPIENTES SELECCIONADOS"

Fase Nacional: PCT/US2006/030295

Clasificación Int.: A61K39/00, 31/337,39/395; A61P35/00

Titular: IMMUNOGEN, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO ARTÍCULO 45

OFICIO No. 15026 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 28 DE AGOSTO DE 2012.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **IMMUNOGEN, INC**, domiciliado en 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de America; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 15026, notificado por fijación en lista de 28 de agosto de 2012, y cuya prorroga de términos fue

presentada mediante escrito presentado ante su Despacho el 19 de noviembre de 2012, me permito:

Manifestar:

I.- En la acción oficial emitido sobre la presente invención, se han formulado las observaciones que a continuación resumimos:

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones farmacéuticas de inmunoconjugados que, de modo adecuado, estén sustancialmente libres de partículas y/o agregados, y permanezcan sustancialmente libres de partículas y/o agregados durante el almacenamiento y transporte.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas de inmunoconjugados que están sustancialmente libres de partículas y/o agregados y evitan la formación de partículas y/o agregados durante el almacenamiento y/o transporte.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K39/00, 31/337, 39/395; A61P35/00.

a) De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En la reivindicación 1, los ingredientes de la formulación se encuentran numerados por (i), (ii), (iv) y (v), omitiendo el numeral (iii), se sugiere realizar la corrección pertinente.

La expresión: "uno o más" en la reivindicación 1 es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto según lo que se encuentra debidamente soportado.

En las reivindicaciones 1 - 3 se nombra un agente tamponante que puede ser seleccionado de un reductor de histidina, un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato, sin definir concisamente este agente. Se sugiere limitar la solicitud a una razonable generalización de las composiciones que han sido obtenidas o probadas y que se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo.

No se encuentra soporte descriptivo para la formulación de la reivindicación 1 y sus dependientes. En el ejemplo 1 (pág. 27, ejemplo 1, Fl. 204) se encuentra pruebas individuales con glicerol y manitol pero ninguna composición como la reclamada en estas reivindicaciones con estos ingredientes. Adicionalmente, no se encuentra soporte para cuando el agente tamponante es un reductor de acetato. Se sugiere limitar la solicitud a una razonable generalización de las composiciones que han sido obtenidas o probadas y que se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo.

En la reivindicación 6 se encuéntrala palabra "maintansinoide", siendo lo correcto "maitansinoide", también se encuentra que uno de los maitansinoides se designa como DM-4, mientras el otro como DM1. Se solicita realizar la corrección pertinente y eliminar el guión de DM-4.

b) Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 30/Enero/2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2004/0241174	Drug conjugate composition	02/Diciembre/2004
D2	US 6,267,958	Protein Formulation	31/Julio/2001

D1 divulga (Pág. 1, Párr. 0008; Pág. 3, Párrafos. 0015 y 0019; Pág. 4, Párrafos 0024, 0026; Pág. 5, párr. 0032; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7; Págs. 12 y 13, reivindicaciones 1-18) una composición que contiene un conjugado que comprende un anticuerpo acoplado a un maitansinoide, un buffer y un surfactante con un pH de 5 - 6, dentro de los anticuerpos se nombran el huN901, huMy9-6, huB4, huC242, trastuzumab, bivatuzumab, sitrotuzumab y rituximab, además dentro de los maitansinoides se divulgan el DM1 y DM4.

D2 divulga (Col. 1, línea 60 - Col. 2, línea 62; Col. 7, líneas 26 - 38; Col. 20 - 27, Ejemplo 1) una formulación estable de proteína que comprende un lioprotector y un tampón. La proteína puede ser un anticuerpo, y las formulaciones comprenden sacarosa, manitol, polisorbato 20 o polisorbato 80, y un agente tampón como histidina, fosfato, citrato, succinato, en donde la formulación tiene un pH de 4 - 8

c) Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende:

- (i) 0.5 - 20 mg/mL de un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo enlazado covalentemente a uno o más maitoisanoides,
- (ii) 2 - 8% de manitol,
- (iv) 0.1 - 12% de sacarosa,
- (v) 0.005 - 1.0% de polisorbato 20 o polisorbato 80, y

un agente tamponante seleccionado a partir de un reductor de histidina, un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato, en donde la formulación líquida del inmunoconjugado tiene un pH de 4.5 a 7,6.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende	Una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende	Una formulación líquida de anticuerpo que comprende
0.5 - 20 mg/mL de un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo enlazado covalentemente a uno o más maitoisanoides	0.1 - 5 mg/mL de inmunoconjugado que comprende un anticuerpo y un maitoisanoide	Anticuerpos
2 - 8% de manitol	manitol	38.4 mM manitol
0.1 - 12% de sacarosa	0.1 - 10% p/v de sacarosa	10 - 400 mM de sacarosa
0.005 - 1.0% de polisorbato 20 o polisorbato 80	0.002% - 0.1% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80	0.001 - 0.5% polisorbato 20 o polisorbato 80
un agente tamponante seleccionado a partir de un reductor de histidina, un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato, en donde la formulación líquida del inmunoconjugado tiene un pH de 4.5 a 7.6	Un agente tampón de acetato, succinato, citrato, fosfato, o histidina, en donde la formulación tiene un pH de 5 - 6	Un agente tampón como histidina, fosfato, citrato o succinato, en donde la formulación tiene un pH de 4 - 8

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 08-009362

Página 5 de 11

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1. El documento D1 revela formulaciones líquidas que comprenden 0.1 - 5 mg/mL de inmunoconjugado que comprende un anticuerpo y un maitansinoide (Pág. 3, párrafos 16 y 17; Pág. 4, párrafo 23; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7), manitol (Pág. 6, párrafo 36) 0.1 - 10% p/v de sacarosa por mg de conjugado (Pág. 5, párrafo 30; Pág. 10, ejemplo 4, Pág. 11, ejemplos 6 y 7), 0.002% - 0.1 % p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 (Págs. 4 - 5, párrafo 26; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7) y un agente tampón de acetato, succinato, citrato, fosfato, e histidina (Pág. 12, reivindicación 12; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7) en donde la formulación tiene un pH de 5 - 6 (Pág. 12, reivindicación 1; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7). El documento D2 da a conocer formulaciones líquidas que comprenden anticuerpos (Col. 2, líneas 39 - 46; Col. 7, líneas 26 - 38; Col. 20 - 27, Ejemplo 1), 38,4 mM de manitol (Col. 26, tabla 6; Col. 20 - 27, Ejemplo 1), 10 - 400 mM sacarosa (Col. 15, líneas 15 - 24; Col. 20 - 27, Ejemplo 1), 0.001 - 0.5% polisorbato 20 o polisorbato 80 (Col. 15, líneas 36 - 60; Col. 20 - 27, Ejemplo 1) y un agente tampón como histidina, fosfato, citrato, succinato, en donde la formulación tiene un pH de 4 - 8 (Col. 15, líneas 1 - 4; Col. 20 - 27, Ejemplo 1).

El documento D1 también enseña anticuerpos como huN901, huMy9-6, trastuzumab, bivatuzumab, sibrotuzumab y rituximab (Pág. 3, párrafo 15), que los maitansinoides preferidos son DM1 y DM4 (Pág. 3, párrafo 19) y da a conocer formulaciones específicas con los inmunoconjugados huN901-SPP-DM1, huN901-SMCC-DM1, huMy9-6-SPP-DM1, huMy9-6-SPDB-DM4 (Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D1 es el uso de 2 - 8% de manitol en la composición.

El efecto que logra el incluir 2 - 8% de manitol en la composición de la solicitud, es obtener una formulación líquida de inmunoconjugado estable alternativa.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se podría formular: "cómo modificar la formulación conocida en el documento D1 para obtener una formulación líquida de inmunoconjugado estable alternativa".

Sin embargo, la utilización de manitol en formulaciones líquidas estables de anticuerpo, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a formulaciones que

comprenden manitol, sacarosa e histidina que estabilizan la proteína evitando la agregación (Col. 20, líneas 34 - 37).

Adicionalmente, no se observa soporte para la composición reclamada, ni algún efecto técnico inesperado generado por la misma.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el manitol de las formulaciones del documento D2 en la formulación del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

d) Conclusión:

Las reivindicaciones 1 - 7 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2004/0241174	1 - 7	Nivel Inventivo
D2	US 6,267,958	1 - 7	Nivel Inventivo

e) Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante afirma que el examen de patentabilidad se realizó al grupo inventivo correspondiente a las reivindicaciones 17 - 28, las cuales fueron eliminadas y que las reivindicaciones modificadas se dirigen a la materia objeto de la reivindicación 29.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y el grupo inventivo seleccionado se realizó una nueva búsqueda. Sin embargo, es importante resaltar, que se reiteran las objeciones relacionadas con la falta de soporte de la formulación de la reivindicación 29 y sus dependientes analizada en el primer examen de fondo, ahora correspondientes a las reivindicaciones 1 - 7 del nuevo capítulo reivindicatorio, puesto que no se encuentra ningún ejemplo que tenga todas las características esenciales de la reivindicación independiente 1, si bien es cierto que

se realizan pruebas con formulaciones con el inmuconjugado y manitol no se encuentra ninguna composición de inmuconjugado que además de comprender los otros ingredientes de la formulación tenga manitol.

El solicitante argumenta que el ejemplo 6 demuestra que la formulación que comprende histidina 10 mM, sacarosa al 10%, polisorbato 80 al 0.1%, con un pH 5,5 exhibe una estabilidad mejorada y que en el ejemplo 1, además, se describen los efectos positivos de la adición de manitol a las formulaciones de los inmuconjugados de la invención.

Se aclara que, según lo afirmado por el solicitante y lo divulgado en el capítulo descriptivo, se observa que el manitol no es parte de las características esenciales de la formulación y por lo tanto no debería encontrarse en la reivindicación independiente. Se sugiere al solicitante dejar el manitol como parte de una de las reivindicaciones dependientes.

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-7), todas sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitida según el Artículo 34 de la mencionada Decisión 496.

Las enmiendas introducidas en el nuevo capítulo reivindicatorio son las siguientes:

- i. La reivindicación 1 se ha modificado para especificar que el anticuerpo se une covalentemente a "un maitansinoide." Además, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar que la formulación comprende 0.1-12% de sacarosa, 0.5-2% de beta-ciclodextrina, 0.005-1.0% de polisorbato 20 o polisorbato 80, y 5-20 mM de histidina. Estas modificaciones son compatibles con la especificación de los casos, por ejemplo, los párrafos 17 y 55 de la solicitud PCT publicada (WO 2007/019232 A2).
- ii. Las reivindicaciones anteriores 2 y 3 se han eliminado, y se han añadido nuevas reivindicaciones 2 y 3. Las nuevas reivindicaciones 2 y 3 están soportadas por la especificación en, por ejemplo, los párrafos 18 y 20 de la solicitud PCT publicada.

a) Comentarios a las objeciones del Examinador sobre las Reivindicaciones:

- El examinador ha identificado un error tipográfico en la numeración de la reivindicación. Dicho error se ha rectificado en las reivindicaciones enmendadas que se adjuntan.
- El examinador considera que la frase "uno o más maitansinoides" de la reivindicación 1 no es clara. Para superar esta objeción, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar que el anticuerpo se une covalentemente a "un maitansinoide."
- El examinador sostiene que los agentes tamponantes que se relacionan en las reivindicaciones 1-3 no están claramente definidos. Aunque discrepamos respetuosamente de esta objeción, únicamente en un esfuerzo por expedir el trámite, la nueva reivindicación 1 se ha modificado para especificar que la formulación comprende 5-20 mM de histidina. En vista de esta enmienda, las reivindicaciones 2 y 3 anteriores se han eliminado por ser redundantes con la restricción introducida en la nueva reivindicación 1.
- El examinador alega que no hay soporte descriptivo en la especificación de la formulación en la reivindicación 1 y reivindicaciones dependientes de la misma. Con el objetivo de superar esta objeción, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar que la formulación comprende 0.1-12% de sacarosa, 0.5-2% de beta-ciclodextrina, 0.005-1.0% de polisorbato 20 o polisorbato 80, y 20.5 mM de histidina. Se aclara además que los párrafos 17 y 18 y las reivindicaciones originales 1-3 de la solicitud PCT publicada, describen una formulación de inmunoconjugado que comprende los excipientes citados en la reivindicación 1 enmendada. Por otra parte, los Ejemplos 1 y 6 proporcionan los datos de estabilidad de una formulación de inmunoconjugado, como la que se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas. En particular, los datos presentados en el Ejemplo 6 demuestran que una formulación que comprende 10 mM de histidina, 10% de sacarosa, 0.1% de polisorbato 80, a pH 5,5 (véase la composición (9)) mostró una estabilidad mejorada, y en el Ejemplo 1 se describen los efectos positivos de la adición beta-ciclodextrina a las

formulaciones de inmunoconjugado de la invención. En consecuencia, la especificación proporciona apoyo descriptivo suficiente para la formulación que se reivindica en las reivindicaciones enmendadas.

- El examinador indica que la versión al español de la reivindicación 6 contiene errores tipográficos en la ortografía de maitansinoide y la abreviatura de DM4. En las nuevas reivindicaciones que se adjuntan, estas correcciones se han realizado.

b) Determinación del Estado de la Técnica

Los documentos encontrados como relevantes para la patentabilidad de la presente invención son los siguientes:

D1: US 2004/0241174

D2: US 6,267,958

c) Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En cuanto a la conclusión de que la presente invención carece de nivel inventivo, en virtud de los documentos citados, discrepamos respetuosamente por las razones expuestas a continuación:

Según la enmienda introducida en el capítulo reivindicatorio que se adjunta, las reivindicaciones pendientes se dirigen a una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende excipientes específicos en rangos de concentración definidos, donde la formulación reivindicada comprende beta-ciclodextrina a una concentración de 0.5-2% o 0.5-1%. El solicitante sostiene respetuosamente que las referencias citadas, consideradas ya sea por separado o en combinación, no describen ni sugieren una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende los excipientes reivindicados, y mucho menos en los rangos particulares de concentración definidos.

D1 se refiere a composiciones líquidas y liofilizadas que comprenden un conjugado el cual comprende un anticuerpo acoplado químicamente a un maitansinoide. Sin embargo, D1 no describe o sugiere una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende beta-ciclodextrina, y mucho menos una

formulación que comprende la combinación específica de excipientes requeridos por las reivindicaciones enmendadas.

D2 por su parte, describe composiciones que comprenden anticuerpos, específicamente, anticuerpos anti-Her2 y anti-IgE. Los anticuerpos son agentes farmacéuticos diferentes que los conjugados de anticuerpo-maitansinoide, los cuales no se describen en D2. Además, D2 no anticipa ni sugiere una formulación líquida de inmuconjugado que comprende beta-ciclodextrina, y mucho menos una formulación que comprende la combinación específica de excipientes requeridos por las reivindicaciones enmendadas.

La presente invención, como se define por las reivindicaciones pendientes enmendadas, se basa en el hallazgo por el solicitante de que la formación de partículas y agregados en las composiciones farmacéuticas de inmuconjugados se puede inhibir mediante el uso de ciertos excipientes. El solicitante ha encontrado sorprendentemente que la formulación reivindicada puede proporcionar composiciones farmacéuticas de inmuconjugados estables, que son sustancialmente libres de partículas y/o agregados, y permanecen sustancialmente libres de partículas y/o agregados por un período de tiempo prolongado de almacenamiento y durante su transportación.

En particular, los datos presentados en el Ejemplo 1 demuestran los efectos positivos de la beta-ciclodextrina en la estabilidad de una formulación de inmuconjugado, y los datos presentados en el Ejemplo 6 demuestran que una formulación que comprende 10 mM de histidina, 10% de sacarosa, 0.1% de polisorbato 80, a pH 5,5 (véase la composición (9)) mostró una estabilidad mejorada. Como se explicó anteriormente, ninguna de las referencias citadas describe o sugiere la beta-ciclodextrina. Por consiguiente, aun cuando las divulgaciones de D1 y D2 se consideren de forma conjunta, no hay nada en D1 o D2 que sugiera o proporcione alguna evidencia de que las formulaciones que comprenden beta-ciclodextrina se podrían usar con una probabilidad razonable de éxito para la preparación de composiciones farmacéuticas de inmuconjugados estables. Por consiguiente, las formulaciones reivindicadas en la presente solicitud se han obtenido luego de desarrollar un paso inventivo.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 08-009362

Pagina 11 de 11

En consecuencia afirmamos que la materia reivindicada en la solicitud no es solo nueva, sino también inventiva a la luz del estado de la técnica citado durante el examen de patentabilidad.

Solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

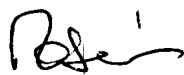
ANEXO:

(i) Capítulo reivindicatorio.

PETICIÓN:

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

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende:

(i) 0.5-20 mg/ml de un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo enlazado covalentemente a un maitansinoide;

(ii) 0.1-12% de sacarosa,

(iii) 0.5-2% de beta-ciclodextrina

(iv) 0.005-1.0% de polisorbato 20 o polisorbato 80, y

(v) 5-20 mM de histidina,

donde la formulación líquida de inmunoconjugado tiene un pH de 4.5 a 7.6.

2. La formulación líquida de inmunoconjugado de la reivindicación 1, donde la formulación comprende 5-10% de sacarosa, 0.5-1% de beta-ciclodextrina, 0.005-0.2% de polisorbato 20 o polisorbato 80, y 10-15 mM de histidina.

3. La formulación líquida de inmunoconjugado de las reivindicaciones 1 o 2, donde la formulación comprende 0.5-10 mg/ml del inmunoconjugado.

4. La formulación líquida de inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el pH es desde 5-7.

5. La formulación líquida de inmunoconjugado de la reivindicación 4, donde el pH es desde 5-6.

6. La formulación líquida de inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el maitansinoide es N^{2'}-deacetil-N^{2'}-(3-mercapto-1-oxopropil)-maitansina (DM1) o N^{2'}-deacetil-N^{2'}-(4-metil-4-mercapto-1-oxopentil)-maitansina (DM4).

7. La formulación líquida de inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado seleccionado a partir del grupo que consiste de huMy9-6, huN901, un anticuerpo B4 humanizado, un anticuerpo anti-CanAg humanizado, un anticuerpo anti-CD56 humanizado, DS6, trastuzumab, bivatuzumab, sibrotuzumab, y rituximab.