

**Castillo Grau & Asociados**

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026118-00005-0000

Fecha: 2015-08-28 16:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

**Señores**

**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**Bogotá, D.C.**

0~1

alg

**Re.: Expediente No. 14 26.118**

**Fase nacional de Solicitud**

**de Patente PCT a nombre de**

**GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

**Código 011 – 378 - 523**

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta al Concepto Técnico contenido en su último Oficio No. 5706, proferido dentro del mismo, dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Mi representada me ha dado precisas instrucciones de presentar un nuevo capítulo de reivindicaciones.

2. En consecuencia, acompaño al presente escrito las reivindicaciones 1 a 37 junto con el comprobante de pago por concepto de veintisiete (27) reivindicaciones adicionales a partir de la décima (10), Recibo No. 95163

3. Con respecto a las reivindicaciones:

3.1 El señor Examinador objeta las reivindicaciones 3, 4, 21-23, 25-27 porque no son claras y/o definen un conjunto de materiales que no están plenamente soportados en la descripción, ya que enumeran una serie de formas alternativas en las cuales la clase reivindicada de anticuerpo antagonista anti-OX40 puede proporcionarse.

Nos permitimos poner de presente al señor Examinador que un anticuerpo es en esencia una proteína multimérica que puede unirse a una porción específica de un antígeno, siendo esta propiedad dependiente de las secuencias de los seis CDRs presentes en las porciones variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo.

Con referencia a la reivindicación 1, de la cual dependen directa o indirectamente todas las reivindicaciones objetadas, en ella se especifica la secuencia completa de cada una de las seis secuencias CDR, por lo que al proporcionar estas secuencias se define una clase de anticuerpo, cada uno de los miembros del cual tiene las mismas propiedades esenciales de enlace debido a la presencia de un conjunto completo de seis CDRs en ella.

Para que la presente solicitud de patente proporcione una protección adecuada, esta debe proteger todas las versiones del mismo anticuerpo, por ejemplo anticuerpo de longitud completa, fragmentos de anticuerpos seleccionados de entre Fab, Fab', Fab'-SH, Fd, Fv, dAb, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, dímeros Fv biespecíficos de cadena única, diacuerpos, triacuerpos y scfv, en función del tipo de requerimientos terapéuticos.

Los medios para generar estos derivados de un anticuerpo dadas las secuencias CDR son bien conocidos en la técnica y pueden ser fácilmente preparados por una persona versada en la materia. La característica que le confiere novedad y nivel inventivo a estos varios anticuerpos son las secuencias CDR (reivindicación 1), es decir, que cada uno de estos derivados/versiones alternativas se unen a la misma porción del receptor OX40, y por ello muestran solo propiedades antagónicas en lugar de agonismo.

3.2 El señor Examinador objeta las reivindicaciones 5, 7, 12 y 14 porque no tienen sustento en la descripción ya que hacen referencia a secuencias que tienen entre 80% y 100% identidad con las secuencias comprendidas en cada una de estas reivindicaciones.

Cada una de estas reivindicaciones especifica que las porciones no idénticas de las secuencias (es decir, de menos de 100% identidad) son diferentes de las CDRs. En consecuencia, se desprende que las propiedades de unión de cada uno de los anticuerpos reivindicados retendrán sus propiedades de enlace por cuanto los CDRs están intactos. En referencia a la reivindicación 1 de la cual dependen directa o indirectamente todas estas reivindicaciones, en ella se suministra la secuencia completa de cada una de las seis secuencias CDR; por tanto, al proporcionar estas secuencias, se define una clase de anticuerpo, cada uno de los miembros del cual tiene las mismas propiedades de unión debido a la presencia de los seis CDRs en él.

Con el fin de proteger debidamente la presente invención es necesario que el

capítulo de reivindicaciones abarque estos anticuerpos ya que es bien sabido en la técnica que la modificación de las regiones no CDR puede por ejemplo mejorar la estabilidad de los anticuerpos o reducir la inmunogenicidad de un anticuerpo

3.3 El señor Examinador objeta las reivindicaciones 8, 9, 15 y 16 porque no especifican la posición exacta ni tampoco las secuencias de aminoácidos finales de la cadena pesada.

Como se mencionó anteriormente, un anticuerpo se caracteriza como una proteína que puede enlazarse a una porción específica de un antígeno, siendo esta propiedad dependiente de las secuencias de las seis regiones CDR presentes en el cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo. Es posible y una operación relativamente habitual tomar las CDR de un anticuerpo y, bien sea, trasplantarlas en su totalidad a otra región variable de un anticuerpo, o bien modificar la región variable existente con referencia a otra secuencia. La razón más común para hacerlo es para humanizar un anticuerpo, es decir, partir de una secuencia de anticuerpo no humana para modificar la secuencia de arranque de modo que esta secuencia quede más cerca (en las regiones no CDR) de una secuencia humana conocida (lo que se denomina "una secuencia marco"). La humanización es una cuestión de experimentación habitual que llevan a cabo las personas versadas en la materia técnica.

Con referencia a las reivindicaciones 8 y 15 podrían generarse las secuencias marco para las secuencias de las cadenas ligeras y pesadas humanas especificadas con base en una versión humanizada de los anticuerpos. Una vez más, el carácter novedoso y no obvio de dichos anticuerpos se deriva principalmente de las CDR (reivindicación 1) y de las propiedades de enlace resultantes (epítipo y antagonismo) de los mismos.

3.4 El señor Examinador objeta la reivindicación 29 porque no especifica las respectivas secuencias de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo antagonista o fragmento que se une a OX40.

La reivindicación 29 depende de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, cada una de las cuales comprende características estructurales (es decir, características de secuencia de péptidos), la relación entre un péptido y una secuencia de nucleótidos

es entendida universalmente y se conoce como el código genético. En consecuencia, de aquí se desprende que el alcance de la reivindicación 29 es claro por cuanto la secuencia de nucleótidos correspondiente a cualquiera de las secuencias peptídicas de las reivindicaciones de las cuales depende, puede generarse fácilmente como una cuestión de experimentación habitual, lo cual hace que el alcance de esta reivindicación sea claro e inequívoco.

3.5 El señor Examinador objeta la reivindicación 31 porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.

Nuevamente ponemos de presente que el objeto de la presente solicitud es el singular anticuerpo antagonista anti-OX40 o el fragmento del mismo que tiene seis novedosas secuencias CDR, como se menciona en la reivindicación 1. El uso de vectores es bien conocido y en la presente invención el vector es solo un componente de la práctica experimental moderna. Cualquier persona versada en la materia puede utilizar cualquiera de una vasta pluralidad de vectores adecuados para producir anticuerpos o fragmentos de los mismos utilizando seis secuencias CDR.

Por tanto, sostenemos que no es necesario mencionar explícitamente un tipo particular de vector/la secuencia que se utilizan.

En la descripción se proporciona una explicación completa que revela el método para la producción del anticuerpo reivindicado usando un vector:

*"Los ácidos nucleicos que codifican para los anticuerpos de la presente invención pueden ser incorporados en un vector, de preferencia un vector de expresión para expresar la proteína. Una variedad de vectores de expresión puede usarse para la expresión de proteínas. Los vectores de expresión pueden comprender vectores extracromosómicos auto-replicables o vectores que se integran en el genoma de un hospedero. Se construyen vectores de expresión que sean compatibles con el tipo de célula hospedera. De esta manera los vectores, de preferencia los vectores de expresión que encuentran uso en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, aquellos que permiten la expresión de proteínas en células de mamífero, bacterias, células de insecto, levaduras, y en sistemas in vitro. "(subrayado fuera de texto).*

**Castillo Gran & Asociados**  
ABOGADOS

3.6 El señor Examinador objeta la reivindicación 32 porque no describe el proceso para producir la línea celular reivindicada.

Al respecto nos permitimos reiterar que la transfección de una célula huésped adecuada de manera que se genera de forma transitoria o estable una línea de células capaces de producir un polipéptido (anticuerpo) de interés es una cuestión de experimentación habitual.

Además, la descripción proporciona un conjunto completo y específico de enseñanzas relativas a la producción de células o líneas celulares transformadas:

*"La presente revelación provee también ácidos nucleicos aislados que codifican los anticuerpos y fragmentos de los mismos que se unen a OX40 humano, vectores y células hospederas que comprenden el ácido nucleico o el vector."*

*"Las células hospederas para la expresión de los anticuerpos recombinantes de la invención son de preferencia células hospederas de mamífero que incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) (incluyendo las células CHO dhfr, descritas en Urlaub G y Chasin LA (1980) Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 77: 4216-4220, usadas con un marcador seleccionable de DHFR, por ejemplo, como se describe en Kaufman RJ y Sharp PA (1982) J. Mol. Biol, 159: 601-621), células de mieloma NSO, células COS y células SP2. En particular, para su uso con células de mieloma NSO, otro sistema de expresión preferido es el sistema de expresión de genes GS descrito en los documentos WO 87/04462 (a Wilson), WO 89/01036 (a Bebbington) y EP338841 (a Bebbington). Cuando se introducen genes de anticuerpos recombinantes en células hospederas de mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células hospederas por un período suficiente que permita la expresión del anticuerpo en las células hospederas o, más preferiblemente, para la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el cual las células hospederas se cultivan. Células hospederas útiles para la producción de anticuerpos que se unen a OX40 de humano pueden cultivarse en una variedad de medios. Medios disponibles comercialmente tales como medio F10 de Ham (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Suiza), medio mínimo esencial (MEM; Sigma-Aldrich Chemie GmbH), medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Basel, Suiza), y medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Sigma-Aldrich Chemie GmbH), son adecuados para el cultivo de las células hospederas."*

*"La expresión de los ácidos nucleicos puede lograrse, por ejemplo, mediante una combinación de técnicas de ADN recombinante y métodos de transfección de genes como es bien sabido en la técnica (véase, por ejemplo, Morrison S (1985) Science 229: 1202), y como adicionalmente se esbozó anteriormente. Por ejemplo, para expresar los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de los mismos, moléculas de ADN que codifican para las cadenas ligera y pesada de longitud parcial o completa, pueden obtenerse mediante técnicas estándar de biología molecular (por ejemplo, amplificación por PCR o clonación de ADNc usando un hibridoma que exprese el anticuerpo de interés), y las moléculas de ADN pueden ser insertadas en vectores tales como vectores de expresión. Se eligen el vector de expresión y las secuencias de control de la expresión que sean compatibles con la célula hospedera de expresión usada. El gen de la cadena ligera de anticuerpo y el gen de la cadena pesada de anticuerpo pueden ser insertados en un vector separado o, más típicamente, ambos genes son insertados en el mismo vector de expresión. Los genes de anticuerpo son insertados en el vector de expresión mediante métodos estándar (por ejemplo, ligación de sitios de restricción complementarios en el fragmento y vector del gen del anticuerpo, o ligación del extremo rasurado si no están presentes sitios de restricción). Las regiones variables de cadena pesada y ligera de los anticuerpos descritos en la presente pueden usarse para crear genes de anticuerpo de longitud completa de cualquier isotipo de anticuerpo, insertándolos en vectores de expresión que ya codifican para las regiones constantes de cadena ligera y las regiones constantes de cadena pesada del isotipo deseado, de modo que el segmento VH sea enlazado operativamente a los segmentos CH1 dentro del vector, y el segmento VK sea enlazado operativamente al segmento CK dentro del vector."*

*"Los ácidos nucleicos de la invención pueden obtenerse usando técnicas estándar de biología molecular, por ejemplo, moléculas de ADNc que codifiquen para las cadenas ligera y pesada del anticuerpo o que codifiquen para los segmentos VH y VL, y pueden obtenerse mediante técnicas de clonación de ADNc o de amplificación por PCR estándar. Para anticuerpos obtenidos de una colección de genes de inmunoglobulina (por ejemplo, usando técnicas de exhibición de fagos), uno o más ácidos nucleicos que codifiquen para el anticuerpo pueden recuperarse de la*

colección. Los métodos para introducir ácido nucleico exógeno en células hospederas son bien conocidos en la técnica, y variarían con la célula hospedera usada. Las técnicas incluyen, pero no están limitadas a, transfección mediada por dextrán, precipitación con fosfato de calcio, tratamiento con cloruro de calcio, transfección mediada por polietilenimina, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, infección por virus o fagos, encapsulación de los polinucleótidos en liposomas, y microinyección directa del ADN en núcleos. En el caso de células de mamífero, la transfección puede ser transitoria o estable."  
(subrayados fuera de texto)

3.7 El señor Examinador objeta la reivindicación 35 porque no define la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas, especificando ingredientes, excipientes, proporciones o características.

El objeto de la presente invención es el singular anticuerpo o fragmento del mismo que tiene seis novedosas secuencias CDR como se menciona en la reivindicación 1, que es el principio activo/ingrediente importante de la composición farmacéutica reivindicada. Los demás componentes, como los excipientes que se usan en la composición, son conocidos del estado de la técnica y la persona versada en la materia puede utilizar fácilmente dichos excipientes con base en su compatibilidad con el ingrediente activo (es decir, el anticuerpo reivindicado) con el fin de producir la composición farmacéutica, en donde las características importantes de la composición siguen siendo las mismas que las del anticuerpo reivindicado y sus propiedades, cuando se introduce en un paciente. Por tanto, no se requiere mencionar explícitamente otros ingredientes, excipientes o sus proporciones empleadas.

3.8 El señor Examinador objeta la reivindicación 43 porque no se ajusta a las características de una invención de combinación por estar definida en términos de la presencia de un anticuerpo.

El novedoso anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 puede ser utilizado para tratar diversos trastornos mediados por OX40, como ya se explica y ejemplifica en la descripción..

El kit de la reivindicación 43, por tanto, satisface los requisitos de una invención de combinación por cuanto la combinación que se reivindica de anticuerpo terapéutico / composición / conjugado inmunológico en forma de kit permitiría el tratamiento en un individuo que sufre un padecimiento resultante de una disfunción del sistema inmunológico.

4. El señor Examinador sostiene que el documento WO 2010/096418 D1 afecta la novedad de la reivindicación 44.

La reivindicación 44 ahora depende la reivindicación 1, la cual revela un novedoso anticuerpo antagonista o fragmento del mismo que se une al OX40 humano, que comprende una cadena pesada CDR 1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y/o una cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, y/o una cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y/o que comprende una cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, y/o una cadena ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ NO: 5 y/o una cadena ligera CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.

Debido a que está combinación específica de secuencias CDR no se conoce en el estado de la técnica (de ahí la falta de objeción por novedad a la reivindicación 1), la reivindicación modificada 44 también es novedosa con respecto al estado de la técnica.

5. El señor Examinador considera que los documentos WO 2010/096418 D1 y WO 2008/106116 D2 son el arte más cercano a la reivindicación 1.

El documento D1 revela un anticuerpo antagonista que exhibe una elevada afinidad por el antígeno OX40. El documento D2 revela un anticuerpo antagonista dirigido contra el receptor OX40 humano.

La existencia de anticuerpos anti-OX40 antes de la fecha de presentación de la presente invención no está en discusión. La reivindicación 1 no se refiere a un anticuerpo anti-OX40 per se, sino a uno que comprende las seis secuencias CDR



especificadas y que ha demostrado ser diferente a cualquiera de los anticuerpos conocidos en el estado de la técnica, ya que es un antagonista puro en lugar de agonista de su diana a diferencia de estos enlazadores del estado de la técnica. Dado que el anticuerpo anti-OX40 reivindicado presenta tales "propiedades inesperadas", consideramos que el objeto reivindicado debe, por tanto, considerarse inventivo.

## 6. Ventajas particulares del anticuerpo reivindicado

### 6.1 Eficacia in vivo mejorada contra GVHD en comparación con Enbrel® (Etanercept)

El ejemplo 9 de la solicitud describe una reacción de injerto xenogénico contra hospedero, que es un modelo para la enfermedad de injerto alogénico contra hospedero (GVHD). Ratones modelo fueron tratados con vehículo (PBS), VH6/VL9 o Enbrel® (Etanercept). Los resultados demuestran que el anticuerpo VH6/VL9 (que comprende los seis CDRs SEQ ID NO: 1-6) tiene eficacia mejorada en suprimir GVHD que Enbrel® (Etanercept), que es una terapia aprobada para la GVHD humana. Es por lo tanto sorprendente que el anticuerpo proporcione una mejora con respecto a una terapia aprobada para GVHD y este sorprendente resultado experimental se demuestra en la solicitud.

### 6.2 El anticuerpo reivindicado carece de actividad agonista

El ejemplo 9 de la solicitud además observa que VH6/VL9 no posee actividad agonista. Esto es ventajoso porque, como se indica en el Ejemplo 9 de la solicitud, se ha reportado que un anticuerpo agonista anti-OX40 empeora los modelos de GVHD en ratones alogénicos.

En consecuencia, la función terapéutica de los anticuerpos anti-OX40 depende en parte de su actividad como antagonistas del OX40, es decir, se unen al OX40 y previenen la activación por su ligando afín, OX40L. Sin embargo, los anticuerpos que se unen al OX40 también pueden tener actividad agonista residual, es decir, pueden ser capaces de activar el receptor OX40 en algunas circunstancias. La administración de estos anticuerpos a un paciente que tiene un nivel bajo de OX40L podría exacerbar las respuestas inmunopatogénicas mediadas por las células T.

El anticuerpo reivindicado ha demostrado que no exhibe ninguna actividad agonista. Por tanto, en donde OX40L está presente, la actividad antagonista no resulta "diluida", o contrarrestada, por ninguna actividad agonista. Además, en pacientes o patologías en las cuales el OX40L endógeno está ausente de la respuesta inmunológica, el anticuerpo no tendrá efecto agonista indeseable. El anticuerpo reivindicado, que al parecer carece de cualquier actividad agonista, debería, por tanto, reducir el riesgo de efectos secundarios y podría por su parte aumentar el cúmulo potencial de pacientes que se pueden tratar de forma segura en comparación con los anticuerpos de la técnica anterior de los documentos D1 y D2.

7. El señor Examinador aplica el enfoque "problema y solución" para evaluar la presencia de un nivel inventivo. Esta aproximación parte del estado de la técnica más cercano, es decir los documentos D1 y D2, que revelan la combinación de características que constituyen el punto de partida más prometedor para un desarrollo que conduzca a la invención. Tanto D1 como D2 describen anticuerpos antagonistas anti-OX40 y cada uno puede ser considerado el estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre los anticuerpos del estado de la técnica de cualquiera de D1 o D2 y el anticuerpo que ahora se reivindica, es que el anticuerpo reivindicado se une a diferentes residuos en el OX40 y proporciona una reducción significativa y sorprendente de la GVHD y no tiene ninguna actividad agonista.

El problema técnico objetivo que se pretende resolver, por tanto, podría ser formulado como el suministro de un anticuerpo anti-OX40 mejorado.

Consideramos que el anticuerpo reivindicado soluciona este problema de una manera inventiva, porque no se podía haber sido previsto a partir del estado de la técnica que el anticuerpo reivindicado daría mejores resultados del tipo observado en las secciones 1.1 y 1.2.

El anticuerpo reivindicado exhibe "propiedades inesperadas" que son de naturaleza técnica y contribuyen a la utilidad del anticuerpos reivindicado y la técnica, por cuanto estas propiedades son del tipo normalmente exigido por la Dirección de Nuevas

11

**Castillo Grau & Asociados**  
ABOGADOS

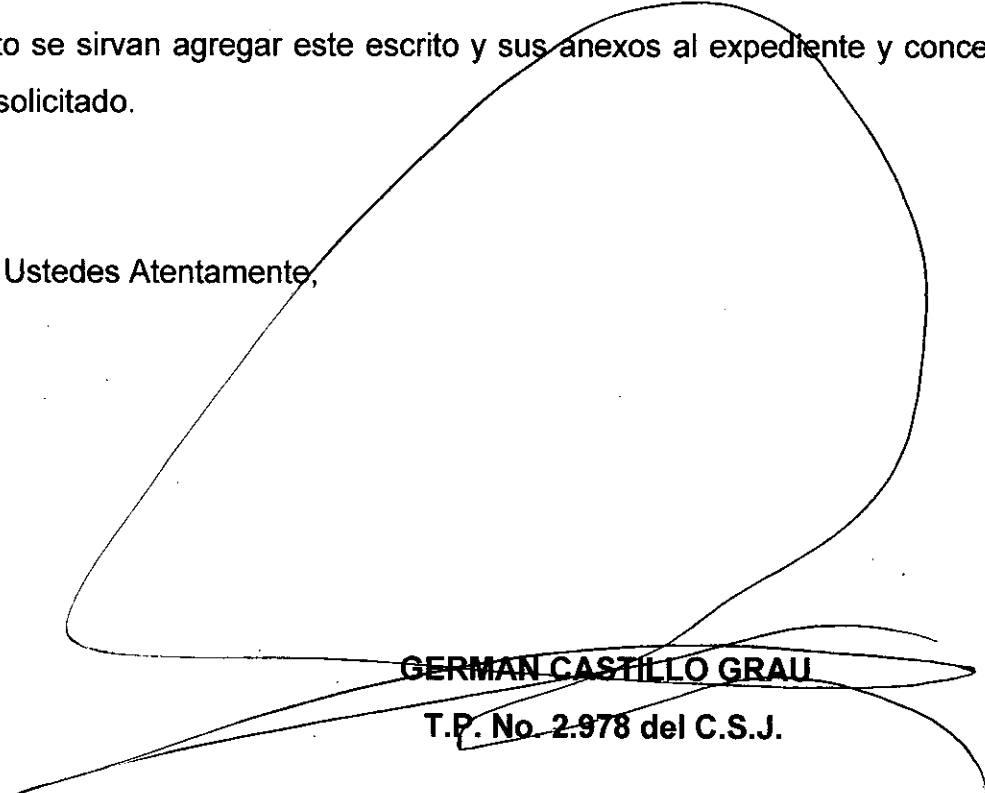
Creaciones para reconocer la presencia de una nivel inventivo cuando se consideran las reivindicaciones de nuevos anticuerpos que se unen a una proteína diana conocida.

Por tal razón, sostenemos que la reivindicación 1 y todas las reivindicaciones 2 a 44 que dependen de la primera, satisfacen los requisitos de los criterios de nivel inventivo.

8. Consideramos que con las correcciones efectuadas y los argumentos planteados, el capítulo de reivindicaciones que se acompaña resuelve las objeciones a las mismas, efectuadas por el señor Examinador.

Les solicito se sirvan agregar este escrito y sus anexos al expediente y conceder el privilegio solicitado.

De Ustedes Atentamente,



**GERMAN CASTILLO GRAU**

**T.P. No. 2.978 del C.S.J.**

## REIVINDICACIONES

1.- Un anticuerpo antagonista o fragmento del mismo que se une a OX40 de humano que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.

2.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo es un anticuerpo de murino, anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.

3.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo es un anticuerpo humanizado.

4.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende: i. la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; o ii. la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 58, 59, 79 y 80.

5.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una región no de CDR de la secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos 80% idéntica a: i. la región no de CDR de la secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 7; o ii. la región no de CDR de la secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 58, 59, 79 y 80.

6.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 35, 36, 37 y 38.

7.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque la secuencia de cadena pesada comprende una región no de CDR que es por lo menos 80% idéntica a la región no de CDR de la secuencia de región variable de cadena pesada de la secuencia de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 35, 36, 37 o 38.

8.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una región de estructura variable de cadena pesada que es el producto de o derivado de: i. un gen de humano seleccionado del grupo que consiste de IGHV2-70\*10 (SEQ ID NO: 19), IGHV2-70\*01 (SEQ ID NO: 20), IGHV2-70\*13 (SEQ ID NO: 21), IGHV2-5\*09 (SEQ ID NO: 22) e IGHV2-70\*11 (SEQ ID NO: 23); o ii. gen humano IGHV2-70\*10 (SEQ ID NO: 19) y en donde la región de estructura variable de cadena pesada comprende al menos una modificación de aminoácido de la región de estructura variable de cadena pesada correspondiente del anticuerpo de murino correspondiente.

9.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, y en donde la región de estructura variable de cadena pesada comprende por lo menos una modificación de aminoácido de la región de estructura variable de cadena pesada correspondiente del anticuerpo de murino correspondiente.

10.- El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de conformidad con las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado además porque la modificación de aminoácido comprende: i. una sustitución de aminoácido en una posición de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de 23, 35b, 48, 50, 60 y 62, en donde la posición de aminoácido de cada miembro de grupo se indica de acuerdo con la numeración de Kabat; o ii. una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de 23S, 35bG, 48L, 50H, 60N y 62A, en donde la posición de aminoácido de cada miembro de grupo se indica de acuerdo con la numeración de Kabat.

11.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende: i. la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; o ii. la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 60, 86, 87 y 89.

12.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una región no de CDR de una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos 80% idéntica a: i. la región no de CDR de la secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 8; o ii. la región no de CDR de la secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 60, 86, 87 y 89.

13.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 45, 46, 47 y 49.

14.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la secuencia de cadena ligera comprende una región no de CDR que es por lo menos 80% idéntica a la región no de CDR de la secuencia de la región variable de cadena ligera de la secuencia de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS: 45, 46, 47 o 49.

15.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una región de estructura variable de cadena ligera que es el producto de o derivado de un gen de humano seleccionado del grupo que consiste de IGKV3-11\*01 (SEQ ID NO: 24), IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 25), IGKV1D-39\*01 (SEQ ID NO: 26), IGKV3-11\*02 (SEQ ID NO: 27) e IGKV3-20\*01 (SEQ ID NO: 28); o ii. gen de humano IGKV3-11\*01 (SEQ ID NO: 24) y en donde la región de estructura variable de cadena ligera comprende por lo menos una modificación de aminoácido de la región de estructura correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo de murino correspondiente.

16.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y en donde la región de estructura variable de cadena ligera comprende por lo menos una modificación de aminoácido de la región de estructura variable de cadena ligera correspondiente del anticuerpo de murino correspondiente.

17.- El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de conformidad con las reivindicaciones 15 o 16, caracterizado además porque la modificación de aminoácido comprende: i. una sustitución de aminoácido en una posición de

aminoácido seleccionada del grupo que consiste de 1, 33, 34, 46, 47, 54, 56 y 71, en donde la posición de aminoácido de cada miembro de grupo se indica de acuerdo con la numeración de Kabat; ii. una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de 1Q, 33M, 34H, 46P, 47W, 54L, 56S y 71Y, en donde la posición de aminoácido de cada miembro de grupo se indica de acuerdo con la numeración de Kabat; o iii. una delección de aminoácido en la posición de aminoácido 31, en donde la posición de aminoácido se indica de acuerdo con la numeración de Kabat.

18.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende: (a) una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o SEQ ID NO: 38; y (b) una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

19.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo comprende: (a) una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 o SEQ ID NO: 59; y (b) una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60.

20.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado además porque por lo menos una de las CDRs de cadena pesada y/o por lo menos una de las CDRs de cadena ligera comprende por lo menos una modificación de aminoácido.

21.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado además porque comprende adicionalmente regiones constantes de cadena pesada y/o ligera; y en donde la región constante de cadena pesada de humano se selecciona del grupo de inmunoglobulinas de humano que consisten de IGHG1, IGHG1 no fucosilada e IGHG4.

22.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa.

23.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de Fab, Fab', Fab'-SH, Fd, Fv, dAb, F(ab')2, scFv, dímeros de Fv de cadena sencilla biespecíficos,

cuerpos bivalentes, cuerpos trivalentes y scFv fusionado genéticamente con el mismo anticuerpo o un anticuerpo diferente.

24.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el anticuerpo comprende una región Fc variante que comprende por lo menos una modificación de aminoácido respecto a la región Fc del anticuerpo precursor, mientras que el anticuerpo que comprende la región Fc variante exhibe función efectora alterada en comparación con el anticuerpo precursor.

25.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo: i. se une a OX40 de humano con una afinidad ( $K_D$ ) de 110 nM o menos; ii. retiene por lo menos 75% de la afinidad de unión ( $K_D$ ) a OX40 del anticuerpo quimérico correspondiente; o iii. tiene afinidad de unión ( $K_D$ ) a OX40 equivalente o mayor cuando se compara con el anticuerpo quimérico correspondiente.

26.- El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado además porque el anticuerpo tiene un fragmento FAB cuya temperatura de termoestabilidad es mayor de 75°C.

27.- Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a OX40 de humano y el cual se une al mismo epítipo que el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

28.- Un ácido nucleico aislado que codifica para el anticuerpo o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

29.- El ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque comprende ADN que codifica para la región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 61 o 62; y/o ADN que codifica para la región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 63.

30.- Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 28 o 29.

31.- Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 28 o 29 o el vector de la reivindicación 30.

32.- Un método para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a OX40 de humano, que comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 31 de modo que el ácido nucleico sea expresado y el anticuerpo producido.



18

33.- Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a OX40 de humano codificado por el ácido nucleico aislado de la reivindicación 28 o 29.

34.- Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35.- Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 enlazado a un agente terapéutico.

36.- Un kit que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, la composición de la reivindicación 34 o el inmunoconjugado de la reivindicación 35, para el tratamiento de un trastorno mediado por OX40.

37.- Un método de selección *in vitro* para detectar a un paciente que tiene un bajo nivel de expresión de OX40 de conformidad con la reivindicación 1, que comprende los pasos de: (a) purificar células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de una muestra de sangre de un paciente; (b) someter las PBMCs a análisis citométrico de flujo; y (c) determinar el número de células positivas para OX40 en células T CD4<sup>+</sup> y/o CD8<sup>+</sup>, y comparar este número con niveles control, en donde un bajo nivel de expresión de OX40 es indicado por un incremento en el nivel de expresión de células positivas de OX40 en comparación con niveles de control de hasta 10%.

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

18

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0095163

Bogotá D.C., Agosto 28 de 2015 - 16:02:07

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU &amp; ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

RE

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 735690605 | 28/08/2015 | 14.319.000.00 |
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 735690620 | 28/08/2015 | 5.784.000.00  |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO           | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO         |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|---------------------|
| 27 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 32.000.00    | 864.000.00          |
|                            |                                                                 |              | <u>\$864.000.00</u> |

SON: \*\*OCHOCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026118- -00005-0000

Fecha: 2015-08-28 16:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

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

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

, Agosto 28 de 2015 - 16:02:11