

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-264175- -00003-0000

Fecha: 2014-04-11 15:47:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "**PROTEÍNAS DE UNIÓN A INTERLEUCINA-13**".-Clase
C07K 14/00.-Expediente número **13-264.175.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Enero de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **299**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, la Unidad de Invención, y el Nivel inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIÓN VOLUNTARIA-CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

Antes de entrar a discutir las objeciones particulares presentadas por el Señor Examinador con respecto a la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante, corregir errores materiales cometidos durante la preparación del texto de la solicitud internacional WO2008/127271.

De esta forma, dentro del escrito del Capítulo descriptivo de la solicitud en estudio se realizó la corrección en la página 12, línea 10 en donde se señalaron los residuos 60 – 66 en lugar de los residuos correctos 50 – 56 de las secuencia SEQ ID NO: 51 . Este error fue también corregido a lo largo de la descripción de la solicitud.

Con respecto a esta modificación me permito resaltar que, como resultaría evidente para la persona versada en la materia, estas están encaminadas únicamente a mejorar la claridad de la divulgación, y de ninguna manera adicionan materia a lo contenido originalmente dentro de la solicitud internacional.

Por lo tanto, me permito señalar que, al no constituirse en una ampliación de materia, esta modificación está completamente amparada bajo lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **UNIDAD DE INVENCION - SOLICITUD DIVISIONAL.**

En primer lugar, el Señor Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud, señalando que existen al menos 17 conceptos inventivos en la materia reclamada según sean la afinidad de la proteína de unión.

Con respecto a esta objeción, me permito manifestar a ese Despacho que, con el fin de brindar mayor claridad al objeto de la invención, es deseo del solicitante restringir la presente solicitud de manera que esta se refiera solamente a una realización particular de la invención, y presentar una solicitud divisional que cobije otras de las realizaciones reveladas por la solicitud en estudio.

Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha dividido la presente solicitud de patente en dos **(2)** solicitudes, a saber:

(1) Una solicitud **original** con un **nuevo capítulo reivindicatorio** compuesto por **30** reivindicaciones, el cual encuentra su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado a ese Despacho con la presente solicitud número **13-264.175**, y que tienen como base las reivindicaciones 1, 8 a 17, 26, 38 a 42, 45, 47 a 57 y 60 a 67 actualmente presentadas, y las revelaciones de la descripción de la solicitud.

(2) Una solicitud fraccionada de la solicitud original **13-264.175** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **68** reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados para la solicitud original número **13-264.264**, así como en las reivindicaciones inicialmente presentadas.

En relación con lo anterior me permito señalar que los capítulos reivindicatorios tanto de la presente solicitud como de la nueva solicitud divisional cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en estudio, y no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada toda vez que estos reclaman materia que se encuentra cubierta por el alcance del capítulo reivindicatorio originalmente presentado en fase internacional.

Así mismo, me permito resaltar que en virtud de la división realizada, la presente solicitud se dirige únicamente a una realización preferida de la invención. Es así como las proteínas de unión ahora reclamadas por el nuevo capítulo reivindicatorio, corresponden respectivamente a: el anticuerpo monoclonal identificado como 9C11 mAb, caracterizados por sus secuencias particulares de los CDRs que conforman las proteínas de la invención, tal y como se encuentra en la memoria descriptiva en las páginas 12, 15, Tabla 5.

En este sentido me permito resaltar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio se refiere de manera particular a proteínas de unión que no solo se unen al mismo blanco biológico, sino que además son muy cercanas estructuralmente entre sí, por lo que resulta innegable que dicho capítulo está cubierto por un solo concepto inventivo, a la luz de lo establecido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000, superando de esta forma la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

5. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

(1) Solicitud No. 13-264.175: "PROTEÍNAS DE UNIÓN A INTERLEUCINA-13".

(a) Copia de las páginas **152 a 155** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, compuesto por **30** reivindicaciones, y que tienen como base las reivindicaciones 1, 8 a 17, 26, 38 a 42, 45, 47 a 57 y 60 a 67 actualmente presentadas, y las revelaciones de la descripción de la solicitud número **13-264.175** inicialmente radicada el 8 de Noviembre de 2013;

(b) Copia de la portada y las páginas 6 a 10 del documento WO02/072636 citado dentro de este memorial.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(c) Copia de la página 12 que corresponde a la modificación de la memoria descriptiva.

(2) Solicitud Divisional: "PROTEÍNAS DE UNIÓN A INTERLEUCINA-13".

(a) Recibo número 14-0012349, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

(b) Recibo número 14-0039090, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa correspondiente a las reivindicaciones adicionales **11 a 68**;

(c) Resumen, Objeto y Finalidad de la invención y Páginas **1 a 151** del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número 13-264.175 (formato digital);

(d) Páginas **152 a 166** del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **68** reivindicaciones que se basan en las reivindicaciones inicialmente presentadas con la solicitud inicial, así como en las enseñanzas de la descripción de la solicitud número **13-264.175**, las cuales se refieren a ciertas realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **13-264.175** inicialmente radicada (formato digital);

(e) Listado de secuencias (formato digital);

(f) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1 (formato digital);

(g) Tarjeta de propietario (formato digital);

(h) Copia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o a la doctora ANA MARIA CASTRO y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a al doctor ENRIQUE ÁLVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ABBVIE, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos

de América y domiciliada en North Chicago, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, (formato digital);

(i) Copia Documento que acredita la cesión entre la sociedad solicitante **ABBOTT LABORATORIES** y la sociedad **ABBVIE, INC**; junto con sus anexos y su Traducción (formato digital).

(j) Copia de los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mis representados de sus derechos sobre el mismo junto con su Traducción Oficial (formato digital); y

(k) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

6. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro toda vez que no define de forma inequívoca las proteínas de unión reclamadas, se refiere a un número muy elevado de posibles moléculas superando lo soportado por la descripción de la solicitud, caracteriza las moléculas por resultados a alcanzar e incluye términos imprecisos.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual hace referencia a realizaciones preferidas de la invención, clarificando así el objeto de la reclamación y haciéndolo aún más distinguible del arte previo.

En conexión con este nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que este enfoca la reclamación en ciertas realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Esta reivindicación tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se han definido los CDRs particulares que se derivan del anticuerpo monoclonal murino 9C11 (mAb). Como consecuencia de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere a moléculas completamente definidas y soportadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud en la Tabla 5. En las páginas 66 y 67, y en Ejemplo 1.2.C.2, en las páginas

118 a 123, pág. 19, líneas 35 – 37, pág. 120, líneas 1 – 2, 15 y 16 y pág. 122, líneas 14 a 18.

Por lo tanto, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 está dirigida a una proteína de unión de la invención que posee dos características definidas por: (1) la característica funcional de la IL-13 de unión y (2) la característica estructural de poseer seis CDR, es decir, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, caracterizada por las secuencias particulares, tal y como se define en la nueva reivindicación 1. Todas las restantes reivindicaciones dependen de la reivindicación 1, y por lo tanto todas las reclamaciones comparten las mismas características técnicas de la proteína de unión de la reivindicación 1.

- **Nueva Reivindicación 2.** Se basa en la proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proteína de unión comprenden una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que comprenden el conjunto de CDRs mencionados en la reivindicación 1, en donde los pares seleccionados de los dominios variables son los identificados para el anticuerpo original 9C11 mAb soportados en la memoria descriptiva en el Ejemplo 1.2 ya la Tabla 5. (SEQ ID NOS: 34 y 35), Ejemplo 2.2 y Tabla 10 de la presente solicitud.

- **Nuevas Reivindicación 3.** Corresponde a una realización de la proteína de unión, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la proteína de unión es capaz de unirse a IL-13 humano de las SEC ID No 1, o la variante de IL-13 en la cual el residuo de arginina de la posición 130 de SEC ID No 1 se reemplaza por un residuo de glutamina. Esta modificación se encuentra soportada en la reivindicación 11 actualmente presentada, pág. 37, líneas 1 – 4 y en el Ejemplo 1 de la página 111.

- **Nueva Reivindicaciones 4 a 8.** Tiene como base las reivindicaciones 12 a 16 actualmente presentadas.

- **Nuevas Reivindicaciones 9 y 10.** Tienen como bases las reivindicaciones 40 y 42 actualmente presentadas.

- **Nuevas Reivindicación 11.** Corresponde a la reivindicación 26 actualmente presentada.

- **Nueva Reivindicación 12.** Tiene como base las reivindicaciones 38 y 39 actualmente presentadas.

- **Nueva Reivindicación 13.** Corresponde a la reivindicación 45 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 14 a 20.** Corresponden a las reivindicaciones 47 a 53 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicaciones 21 y 22.** Corresponden a la reivindicación 57 y 54 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 23.** Tienen como base las reivindicaciones 55 y 56 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicaciones 24, 25 y 26.** Corresponde a la reivindicación 60, 62 y 63 actualmente presentadas respectivamente.
- **Nueva Reivindicación 27.** Tienen como base la reivindicación 64 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 28 a 30.** Corresponden a las reivindicaciones 65 a 67 actualmente presentadas.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **30 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud.

En conexión con el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este define de manera precisa proteínas de unión preferidas de la invención, definiéndolas por sus CDRs particulares, por lo que el nuevo capítulo reivindicatorio es completamente claro y conciso al reclamar dichas proteínas de unión de la invención.

Así mismo, el Señor Examinador afirma que la reivindicación 1 no es clara debido que los grupos de CDRs refieren de (a) hasta (q), sin embargo los grupos de CDRs comprende (a) hasta (q). En relación a esta objeción me permito aclarar que la nueva reivindicación 1 refiere a una realización preferida de la invención caracterizada por las secuencias de los seis CDRs. Por lo tanto y en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio esta objeción es superada.

De igual forma, el Señor Examinador objeta expresiones imprecisas como "residuo raro" y "un residuo capaz de interactuar con IL-13", las cuales han sido

eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. En consecuencia, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio esta objeción es superada.

De otra parte, me permito señalar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, la referencia a la unión de la proteína a IL-13 y la subsecuente modulación de la actividad de esta molécula no es de ninguna manera un resultado a alcanzar sino se constituye en una característica funcional adicional de las proteínas de unión de la invención, que ayuda a definir completamente la materia reclamada.

En este sentido considero pertinente señalar que las reivindicaciones que se refieren a este tipo de características funcionales son reivindicaciones dependientes, lo que implica que están limitadas y circunscritas a las reivindicaciones de las cuales dependen. Por lo tanto, las reivindicaciones que se refieren a este tipo de características no definen el anticuerpo únicamente por su afinidad o función, sino que se refieren a una proteína que tiene una estructura particular, y que adicionalmente interactúa de una forma determinada con una molécula biológica específica.

Así mismo, el Solicitante sostiene respetuosamente que la expresión "*donde la proteína de unión es capaz de neutralizar la IL-13*", divulga con precisión una característica técnica de la proteína de unión a IL-13 reclamada en la presente solicitud, y se encuentra totalmente soportada en la memoria descriptiva. Es así como, la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio modificado reclama específicamente que la proteína de unión es capaz de neutralizar la función biológica de IL-13. Tal y como se señaló anteriormente, el conjunto de seis CDRs comprendidos en la nueva reivindicación 1 se derivan del anticuerpo 9C11 descrito en la memoria descriptiva, en donde señala específicamente que una proteína de unión a IL-13 es capaz de neutralizar la actividad biológica de IL-13, divulgado en la descripción en la página 50; líneas 5 – 16, página 83; líneas 22 – 29, y página 91; líneas 25 a 35.

Por otra parte, el Ejemplo 1.2.C de la página 115 y la Tabla 7 de la página 115 de la memoria descriptiva muestran claramente como los anticuerpos monoclonales murinos 9C11 y otros mAb, son capaces de neutralizar la función biológica de IL-13, es decir, estos anticuerpos neutralizan la producción de TARC inducida por IL-13 mediante células A-549 con valores de IC50. En consecuencia, la proteína de unión a IL-13 de las nuevas reivindicaciones 4 y 5 se encuentra totalmente soportadas en la memoria descriptiva, razón por la cual la objeción realizada por el señor Examinador está totalmente superada.

De forma similar, las nuevas reivindicaciones 6, 7 y 8 refieren a la constante de velocidad y a las características de disociación de la proteína de unión a IL-13 de la reivindicación 1, las cuales se encuentran plenamente soportadas en la memoria descriptiva en la pág. 6, líneas 22 y 23, 31 y 32, Tabla 8 de la pág. 117 en el ejemplo 1.2.C. Por consiguiente, las nuevas reivindicaciones 6, 7 y 8 reclaman formas de realización adicionales de la proteína de unión de la reivindicación 1, en donde cada característica técnica se encuentra totalmente soportada en la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Así mismo, el Señor Examinador objeta expresiones tales como "*un dominio constante de una inmunoglobulina*" y "*agente alquilante*" y considera que la utilización de dichos términos dificulta determinar la extensión del objeto que se desea proteger. Es deseo del Solicitante aclarar que, para la persona medianamente versada en la materia dichas expresiones se entienden completamente, no obstante dichas expresiones han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, la reivindicación 11 del nuevo capítulo reivindicatorio reclama una forma a cristalina de la proteína de unión a IL-13 de la reivindicación 1. La nueva reivindicación 12 está dirigida a una composición que comprende una proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 11; un ingrediente seleccionado de un grupo preferido de compuestos, y un vehículo polimérico seleccionado de un grupo preferido de vehículos poliméricos. La materia reclamada en estas reivindicaciones se encuentran soportadas en la memoria descriptiva página 21 y 22; página 87; líneas 15 - 23.

Ahora bien, con respecto a la referencia a que la proteína de unión está en forma de proteína cristalizada (reivindicaciones 11 y 12 del nuevo capítulo reivindicatorio), el Señor Examinador asegura que esta no definiría de manera correcta la materia reclamada sugiriendo incluir parámetros fisicoquímicos para su caracterización.

Sobre este particular me permito señalar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que la sola referencia a que la proteína de unión es cristalizada es suficiente para una clara comprensión y delimitación de la materia que está siendo reclamada.

De esta forma, el solicitante ha descrito la preparación y la caracterización por cristalografía de rayos X de cristales de un complejo formado entre IL-13 y un fragmento Fab del anticuerpo humanizado 13C5.5, como se muestra en el ejemplo 2.3 de las páginas 137 a 141 de la descripción de la solicitud, lo que permite

elucidar el epít ope de unión de IL-13 para el anticuerpo 13C5.5, sin embargo, para la persona versada en la materia es claro que este complejo no es el que se está reclamando dentro de la nueva reivindicación 11, y que la proteína de unión cristalizada no requiere de parámetros de cristalografía de rayos-X para su definición inequívoca.

En este sentido me permito resaltar que la mencionada persona versada en la materia reconocería que para poder medir los parámetros cristalográficos señalados por el Señor Examinador, se requiere obtener cristales de una alta calidad, debido a la alta precisión de las técnicas analíticas. Sin embargo, en la obtención de proteínas cristalizadas a gran escala, sin bien se tienen propiedades farmacéuticas muy deseables, estos cristales son totalmente inadecuados para estudios cristalográficos de alta precisión como los estudios con rayos-X.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que existen un amplio número métodos para la cristalización a gran escala de proteínas, como por ejemplo lo indica el documento WO02/072636, que es citado en la página 87 de la descripción de la solicitud.

De esta forma, del mencionado documento WO02/072636 y de sus conocimientos básicos la persona versada en la materia reconocería que los cristales de las moléculas de anticuerpo que se preparen empleando métodos de cristalización a gran escala para uso farmacéutico, difieren de manera considerable de aquellos empleados en estudios de cristalográficos de rayos-X clásicos. Por ejemplo, la tabla de la página 6 del documento WO02/072636 proporciona un resumen comparativo de las características de cristal requeridas para cristalografía de rayos-X y aquellas para uso farmacéutico como se obtienen en los métodos de cristalización a gran escala.

En efecto, como lo señala la mencionada tabla del documento WO02/072636 mientras que la calidad del cristal es muy importante para una medida precisa en los estudios de cristalografía de rayos-X, este no es el caso de los cristales producidos a gran escala para uso farmacéutico. Así, dichos cristales de anticuerpo obtenidos por los métodos descritos por WO02/072636 son suficientemente puros para estudios farmacéuticos y manufactura, retienen la actividad biológica y son particularmente adecuados para su almacenamiento (como cristales de anticuerpos son menos propensos a interacciones que pueden ocurrir en soluciones), pueden proporcionar preparaciones de administración parenteral que contengan altas concentraciones de la molécula de anticuerpo biológicamente activa, pueden proporcionar preparaciones de dosificación ventajosas (incluyendo altas concentraciones y suspensiones no-acuosas), pueden proporcionar una vida media

incrementada *in vivo*, y pueden ser formuladas con (encapsuladas por) portadores poliméricos para la liberación controlada de las moléculas de anticuerpo *in vivo* (ver por ejemplo las páginas 6 a 10 de WO02/072636).

En conexión con lo anterior me permito llamar la atención a los ejemplos del documento WO02/072636 que incluyen una cristalización a gran escala y una formulación de anticuerpos comerciales bien conocidos terapéuticamente efectivos como rituximab (Rituxan ®, anticuerpo monoclonal que se une a CD20), trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado que se une a HER-2) e infliximab (Remicade ®, anticuerpo monoclonal quimérico que se une a TNF- α humano). En este sentido es pertinente señalar que la cristalización exitosa a gran escala de estos anticuerpos multiméricos comercialmente relevantes claramente demuestra cómo dentro del campo farmacéutico se pueden explotar las ventajas de las formas cristalinas de proteínas de unión importantes sin la exacta precisión, costosa y tediosa, requerida para producir los cristales empleados en los estudios de cristalografía de rayos-X.

Consecuentemente, en vista de los avances que han ocurrido en la cristalización a gran escala de moléculas de anticuerpo, la persona versada en la materia identificaría cómo obtener cristales de las proteínas de unión de la invención, y por lo tanto, las reivindicaciones referidas a esta realización serían completamente claras sin necesidad de incluir parámetros fisicoquímicos adicionales.

Por lo tanto, la forma cristalina de la proteína de unión a IL-13 reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra totalmente soportada en la memoria descriptiva, así como la composición que comprende la proteína de unión cristalizada, un ingrediente seleccionado y un vehículo polimérico.

Así mismo, me permito resaltar que las reivindicaciones 13 a 23 del nuevo capítulo reivindicatorio se refieren a ácidos nucleicos que codifican las proteínas de unión de la invención, a los vectores que contienen dichos ácidos nucleicos y a las células huésped que comprenden dichos vectores, los cuales serían totalmente claros para la persona versada en la materia.

Es así como, dicha persona versada en la materia reconocería que la manera más adecuada para definir una cadena de ácidos nucleicos es haciendo referencia a la proteína que codifican, toda vez que en virtud de la degeneración del código genético más de una secuencia de nucleótidos podría codificar la misma proteína.

incluyendo dentro de la invención únicamente aquellas células que sean capaces de expresar las proteínas de unión particulares desarrolladas por el solicitante.

De otra parte, con respecto a la nueva reivindicación 24 me permito señalar que el método allí reclamado es completamente claro, toda vez que se constituye en la forma para obtener una molécula nueva como son las proteínas de unión de la invención, y no se requiere incluir detalles adicionales toda vez que las características distintivas de dicho método residen en que este involucra las proteínas de unión de la invención.

De otra parte, el Señor Examinador señala que la composición farmacéutica que comprende las proteínas de unión de la invención no estaría adecuadamente definida, toda vez que no se detallan los elementos particulares allí contenidos y sus proporciones.

A este respecto muy respetuosamente me permito señalar que dentro del ámbito de las patentes es ampliamente aceptado y conocido que si el objeto principal de la invención es un compuesto, el cual es nuevo e inventivo, las composiciones que comprendan dicho compuesto compartirán estas mismas características, sin necesidad de establecer en particular la sustancias allí comprendidas.

Es así como al estar la invención dirigida a proteínas de unión que son nuevas, la protección de dichas proteínas cobijará cualquier composición que las incluya, independientemente de las características particulares de la formulación cómo el tipo de excipientes o vehículos empleados.

Por otra parte, el señor Examinador objeta La frase "*un agente terapéutico adicional*", a este respecto me permito aclarar que la nueva reivindicación 30 es dependiente de la nueva reivindicación 29 y está dirigida a una realización preferida de la invención, en la que la composición reclamada en la reivindicación 29 comprende un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de IL-13 es perjudicial. Una variedad de tales agentes terapéuticos son conocidos y divulgados en la memoria descriptiva de la presente solicitud en la página 108; línea 10 - 33. De esta forma, el Solicitante aclara que tal y como claramente se reclama en la reivindicación 1 la proteína de unión a IL-13, para la persona normalmente versada en la materia es fácilmente distinguible un agente terapéutico diferente al reclamado en la reivindicación 1, empleado en el tratamiento de una enfermedad en la que IL-13 es perjudicial. En consecuencia, la patentabilidad de la composición reclamada en la nueva reivindicación 30, se debe a la presencia de una proteína de unión a IL-13 caracterizada por sus CDRs, nueva

e inventiva reclamada en la reivindicación 1, que corresponde a una característica técnica esencial de la composición reclamada que comprende agentes terapéuticos adicionales completamente soportado en la memoria descriptiva, como se explicó anteriormente.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar una proteína de unión a IL-13 y el proceso preferido de la invención, y por lo tanto se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que algunas realizaciones preferidas de la presente solicitud carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US20060140948 (D1)** y **WO2005062967 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 ya divulgaban anticuerpos que se unen a IL-13, la persona del oficio normalmente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, obtener líneas celulares alternativas para preparar más anticuerpos con la misma actividad.

Sobre este particular me permito señalar que los mencionados documentos no sugieren la estructura específica de las proteínas de unión de la invención, tal como son reclamadas dentro del nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.

Es así como la presente invención, tal como es reclamada por el capítulo reivindicatorio modificado, se refiere a proteínas de unión a IL-13 que poseen unos CDRs particulares, con secuencias específicas que no son de ninguna manera sugeridas por D1 y D2.

En efecto, D1 describe anticuerpos que se unen a IL-13, pero no sugiere o señala ninguna de las secuencias particulares de los CDRs que conforman las proteínas de la invención reclamada en la nueva reivindicación 1.

De manera similar, D2 muestra un gran número de anticuerpos que pueden unirse a IL-13, pero ninguno de estos incluye o sugiere las secuencias particulares de CDRs que poseen los anticuerpos de la presente invención.

Así mismo, al no sugerir ninguno de estos documentos las secuencias particulares de las CDRs de las proteínas de unión de la invención, las enseñanzas del arte previo tampoco brindan herramientas para que la persona versada en la materia previera que proteínas de unión que posean dichas secuencias de CDRs particulares tendrían una alta afinidad a IL-13 y una alta eficacia en un modelo murino de asma inducida por ovoalbúmina (OVA), tal como fue comprobado por el solicitante para las proteínas de unión de la invención (ver ejemplos páginas 117 a 150 de la descripción). Por lo tanto, no existe sugerencia o motivación para que la persona normalmente versada en la materia combine las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y derive de manera obvia la proteína de unión a IL-13, máxime cuando no se encuentra divulgadas de manera particular las secuencias que caracterizan las regiones determinantes de la complementariedad.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 una proteína de unión que se una a IL-13 y que posea específicamente las secuencias de CDRs que hacen parte de las proteínas de unión que son objeto de la presente invención, y al no tenerse

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"certeza clara y manifiesta" de que dichas proteínas de unión poseerían una alta afinidad y modulación de la actividad de IL-13, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las proteínas de unión de la invención, haciendo referencia a materia cobijada por el mismo concepto inventivo, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las proteínas de unión que son objeto de la solicitud en estudio de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de estos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Por otro lado, la fecha de presentación de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento es la misma --**08 de Mayo de 2013**--. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para esta solicitud fraccionada, acorde con el objeto de las mismas, es la siguiente: **C07K 14/00**.

10. En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, de la solicitud US 60/843249 de 8 de Septiembre de 2006.

11. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es la sociedad **ABBVIE, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y domiciliada en North Chicago, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, tal como se señaló en mi memorial de Noviembre 14, 2012.

12. Así mismo, reitero a usted que los documentos que acreditan mi calidad de Representante Legal de dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado el 22 de enero de 2014.

13. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

14. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión que posee un dominio de unión a antígeno, siendo dicha proteína de unión capaz de unirse a IL- 13, y en donde dicho dominio de unión a antígeno posee seis CDRs: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3, en donde:

CDR-H1 es: S-S-W-I-H (residuos 31-35 de SEC ID NO:34),
 CDR-H2 es: M-I-H-P-S-D-S-E-T-R-L-N-Q-K-F-K-D (residuos 50-66 de SEC ID NO:34),
 CDR-H3 es: T-A-T-D-F-D-Y (residuos 99-105 de SEC ID NO:34),
 CDR-L1 es: R-S-T-Q-T-L-L-N-S-D-G-F-T-Y-L-D (residuos 24-39 de SEC ID NO:35),
 CDR-L2 es: L-V-S-N-R-F-S (residuos 55-61 de SEC ID NO:35), y
 CDR-L3 es: F-Q-N-N-Y-L-P-L-T (residuos 94-102 de SEC ID NO:35);

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha proteína de unión posee una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:34 para VH y SEQ ID NO:35 para VL,

SEQ ID NO:82 para VH y SEQ ID NO:83 para VL,

SEQ ID NO:84 para VH y SEQ ID NO:85 para VL

3. La proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, donde dicha proteína de unión es capaz de unirse a un blanco seleccionado del grupo que consiste de IL-13 humano (SEC ID NO:1) y una variante de IL-13 humana en la cual un residuo de arginina de la posición 130 de SEC ID NO:1 se reemplaza por un residuo de glutamina.

4. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la proteína de unión es capaz de modular la función biológica de IL-13.

5. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la proteína de unión es capaz de neutralizar la función biológica de IL-13.

6. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de asociación

(Kon) a dicho blanco de al menos $10^2 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ como se mide por resonancia de plasmón superficial.

7. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) a dicho blanco de al menos 10^{-3}s^{-1} como se mide por resonancia de plasmón superficial.

8. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) a dicho blanco de al menos 10^{-7}M .

9. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en donde dicho portador farmacéuticamente aceptable funciona como adyuvante útil para incrementar la absorción, o dispersión de dicha proteína de unión, en donde dicho adyuvante es hialuronidasa.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión es un cristal.

12. Una composición para la liberación de una proteína de unión, dicha composición comprende:

(a) una proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 11;

(b) un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de: albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilenglicol y polietilenglicol; y

(c) un portador polimérico seleccionado de uno o más del grupo que comprende: poli(ácido acrílico), poli(cianoacrilatos), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(depsipéptido), poli(ésteres), poli(ácido láctico) poli(ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli(b-hidroxibutirato), poli(caprolactona), poli(dioxanona); poli(etilenglicol), poli((hidroxipropil) metacrilamida, poli[(organo)fosfaceno], poli(ortoésteres), poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maleico- alquil vinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina,

gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, mezclas y copolímeros de los mismos.

13. Un ácido nucleico aislado que codifica una proteína de unión IL-13 de la reivindicación 1.

14. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 13.

15. El vector de la reivindicación 14 en donde dicho vector es seleccionado del grupo que consiste de: pcADN, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, o pBJ.

16. Una célula huésped aislada que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15.

17. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha célula huésped es una célula procariota.

18. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha célula procariota es *Escherichia coli*.

19. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha célula huésped es una célula eucariota.

20. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha célula eucariota es seleccionada del grupo que consiste de: una célula protista, una célula animal, una célula vegetal o una célula fúngica.

21. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicha célula huésped fúngica es una célula de levadura.

22. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicha célula animal es una célula de mamífero, una célula de ave o una célula de insecto.

23. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha célula huésped de mamífero es una célula CHO o es una célula COS.

24. Un método para producir una proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, que comprende cultivar una célula huésped de las reivindicaciones 16 a 23 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión.

25. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha proteína de unión es un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
26. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 25, donde dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se une a IL-13 humana e inhibe la unión de dicha IL-13 a IL-13 α 1 en un ensayo de unión a receptor basado en superficie celular o en un ensayo de unión al receptor basado en ELISA.
27. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo es una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con injerto de CDR, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv unido por disulfuro, un scFv, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico dual, o un anticuerpo biespecífico.
28. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es un anticuerpo humanizado.
29. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con la reivindicación 27 y un portador farmacéuticamente aceptable.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional para tratar un trastorno en el que la actividad de IL-13 es perjudicial.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072636 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07K 16/00,
A61K 39/395, G01N 33/53, A61K 47/06, 47/36, 47/38,
47/42, A61P 35/00, G01N 33/569

(21) International Application Number: PCT/US01/49628

(22) International Filing Date:
26 December 2001 (26.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/258,704 28 December 2000 (28.12.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTUS
BIOLOGICS INC. [US/US]; 625 Putnam Avenue, Cam-
bridge, MA 02139-4807 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHENOY, Bhani
[US/US]; 16 Westgate Drive, T-6, Woburn, MA 01801

(US). GOVARDHAN, Chandrika, P. [US/US]; 9 Scot-
land Road, Lexington, MA 02420 (US). YANG, Mark,
X. [US/US]; 59 Bridge Street, Newton, MA 02458 (US).
MARGOLIN, Alexey, L. [US/US]; 193 Upland Avenue,
Newton, MA 02161 (US).

(74) Agents: PIERRI, Margaret, A. et al.; c/o Fish & Neave,
1251 Avenue of the Americas, New York, NY 10020 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALS OF WHOLE ANTIBODIES AND FRAGMENTS THEREOF AND METHODS FOR MAKING AND USING THEM

Rituximab Crystals



(57) Abstract: Methods are also provided for preparing stabilized formulations of whole antibody crystals or antibody fragment crystals using pharmaceutical ingredients or excipients and optionally encapsulating the crystals or crystal formulations in a polymeric carrier to produce compositions and using such protein crystals for biomedical applications, including delivery of therapeutic proteins and vaccines.

WO 02/072636 A2



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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.

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

The following table provides a general comparison between crystallization for X-ray crystallographic structural studies and large-scale crystallization according to this invention:

5	PARAMETER	X-RAY CRYSTALLOGRAPHIC STUDIES	LARGE-SCALE CRYSTALLIZATION
	Crystal size (longest dimension)	> 500 μm	0.1 - 100 μm
	Crystal quality	Very important	Less important
10	Growth rate	Not important	Important
	Yield	Not important	Very important
	Precipitate	Usually present	Rarely present

Crystallization of whole antibodies, or
15 fragments thereof, on a large scale, a process allowing an alternative route of delivery for therapeutic antibodies, has never before been explored.

Antibodies, and fragments thereof, are increasingly employed in the pharmaceutical, diagnostic
20 and research industries. There is a great need for alternative stabilization procedures, which are fast, inexpensive and Moreover, stabilization procedures are needed that do not involve the excessive use of excipients, which can interfere with the functions of
25 whole antibodies.

The present invention seeks to overcome barriers to the widespread use of antibodies for therapeutic and other biomedical purposes by providing methods for crystallizing whole antibodies, and
30 fragments thereof, on a large scale.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention overcomes the above-described obstacles by employing the most stable form of an active, whole antibody or fragment thereof, the crystalline form. In one embodiment of this invention, crystals of a whole antibody, or fragment thereof are used as is or in formulations or compositions, for various biomedical applications. According to alternate embodiments of this invention, crystals of a whole antibody, or fragment thereof, or formulations or compositions comprising them, may be: (1) stabilized by adding ingredients or excipients to the crystals, or (2) encapsulated within a polymeric carrier to produce a composition that contains each crystal for delivery to a subject and subsequent release of active, whole antibodies. Any whole antibody or fragment thereof may be crystallized and/or stabilized in this manner, according to the methods of this invention.

Various aspects of this invention are particularly advantageous.

First, crystallinity of stored materials is very important, since large scale crystallization can be introduced as a purification step and/or concentration step in clinical manufacturing processes, such as those for manufacturing therapeutics and vaccines. Moreover, large scale crystallization can replace some of the purification steps in the manufacturing process. For example, whole antibody crystallization can streamline the production of antibody formulations and compositions, making the procedure more efficient and affordable.

Second, macromolecular interactions which occur in solution are prevented or severely reduced in the crystalline state, due to considerable reduction of all reaction rates. Thus, the crystalline state is uniquely suited to the storage of mixtures of whole antibodies, or fragments thereof.

Third, solid crystalline preparations may be easily reconstituted to generate ready to use parenteral preparations having very high antibody concentrations. Typically, for subcutaneous administration, injection volumes of 1.5 ml or less are well tolerated. Thus, for proteins that are dosed at 1 mg/kg on a weekly basis, a protein concentration of at least 50 mg/ml is required and 100-200 mg/ml is preferred. Such concentrations are difficult to achieve in liquid preparations, due to problems of aggregation and viscosity of the liquid samples. In contrast, they can be achieved in the crystalline preparations, or formulations or compositions thereof, according to this invention.

Fourth, whole antibody crystals, or crystals of antibody fragments, also constitute a particularly advantageous form for pharmaceutical dosage preparation. The crystals may be used as a basis for slow release *in vivo*. As those of skill in the art will appreciate, particle size is important for the dissolution of crystals and release of activity. Those skilled in the art will also appreciate the rate of antibody release to be more predictable if the crystals have substantially uniform particle size and do not contain amorphous precipitate. Thus, whole antibody crystals, or crystals of antibody fragments, may be advantageously used on implantable devices, such as those described in PCT patent application WO 96/40049.

Implant reservoirs are generally on the order of 25-250
µl. With this volume restriction, a preparation of
high concentration (greater than 10%) and a minimum
amount of suspension vehicle is preferred. Whole
5 antibody crystals, or crystals of antibody fragments,
according to this invention may also be easily
formulated in non-aqueous suspensions in such high
concentrations.

Fifth, the use of whole antibody crystals, or
10 crystals of antibody fragments, and formulations and
compositions comprising them, for slow release of the
antibody after delivery to the intended site,
advantageously permits the effective biological half-
life of the whole antibody or antibody fragment *in vivo*
15 to be increased.

Sixth, another advantage of whole antibody
crystals, or crystals of antibody fragments, is that
certain variables can be manipulated to modulate the
release of macromolecules over time. For example,
20 crystal size, shape, formulation with excipients that
effect dissolution, and encapsulation into a polymer
matrix can all be manipulated to produce delivery
vehicles for the antibodies.

The process of crystallization of whole
25 antibodies serves not only as a powerful protein
purification or stabilization tool but also affords the
most concentrated protein form possible. Such effects
have significant potential for delivery to the intended
delivery site of a high dose of whole antibodies, or
30 fragments thereof. Furthermore, by employing crystals
or crystal formulations or compositions of whole
antibodies or antibody fragments, for delivery to
subjects, it is possible to carry out the controlled
release of the whole antibodies or fragments thereof at

10

a rate that is consistent with the needs of the particular subject or disease process. As the rate of crystal dissolution depends on crystal morphology, crystal size and the presence of excipients, and the
5 particular encapsulation technique or polymer preparation employed, crystalline whole antibodies or fragments thereof may also be used as a carrier-free slow release dosage form.

Whole antibodies or fragments thereof which
10 are not stable when held in solution at ambient or elevated temperatures can nevertheless be successfully stored in dry crystalline form for long periods of time at such temperatures when they are crystallized according to the methods of this invention.

15 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts the morphology of Rituximab (Rituxan™) crystals prepared as described in Example 6. Rituximab crystals formed in needle clusters.

Figure 2 depicts the morphology of Infliximab
20 (Remicade™) crystals prepared as described in Example 34. Infliximab crystals formed in rod-shaped clusters.

Figure 3 depicts the morphology of Rituximab (Rituxan™) crystals prepared as described in Example 28. Rituximab formed cube-shaped crystals.

25 Figure 4 depicts the morphology of Rituximab (Rituxan™) crystals prepared as described in Example 26. Rituximab formed small needle-like crystals.

Figure 5 depicts the morphology of Trastuzumab (Herceptin™) crystals prepared as described
30 in Example 31. Trastuzumab formed short needle-like crystals.

- residuos 31-35 de ID de SEC No.:32;
 residuos 50-66 de ID de SEC No.:32;
 residuos 99-105 de ID de SEC No.:32;
 residuos 24-39 de ID de SEC No.:33;
 5 residuos 55-61 de ID de SEC No.:33;
 residuos 94-102 de ID de SEC No.:33;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:34;
 residuos 50-66 de ID de SEC No.:34;
 residuos 99-105 de ID de SEC No.:34;
 10 residuos 24-39 de ID de SEC No.:35;
 residuos 55-61 de ID de SEC No.:35;
 residuos 94-102 of ID de SEC No.:35;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:36;
 residuos 50-66 de ID de SEC No.:36;
 15 residuos 99-109 de ID de SEC No.:36;
 residuos 24-39 de ID de SEC No.:37;
 residuos 55-61 de ID de SEC No.:37;
 residuos 94-102 de ID de SEC No.:37;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:38;
 20 residuos 50-66 de ID de SEC No.:38;
 residuos 99-109 de ID de SEC No.:38;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:39;
 residuos 50-66 de ID de SEC No.:39;
 residuos 99-112 de ID de SEC No.:39;
 25 residuos 24-39 de ID de SEC No.:40;
 residuos 55-61 de ID de SEC No.:40;
 residuos 94-102 de ID de SEC No.:40;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:41;
 residuos 50-66 of ID de SEC No.:41;
 30 residuos 99-112 de ID de SEC No.:41;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:42;
 residuos 50-66 de ID de SEC No.:42;
 residuos 99-100 de ID de SEC No.:42;
 residuos 24-39 de ID de SEC No.:43;
 35 residuos 55-61 de ID de SEC No.:43;
 residuos 94-102 de ID de SEC No.:43;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:44;
 residuos 50-65 de ID de SEC No.:44;
 residuos 98-106 de ID de SEC No.:44;
 40 residuos 24-40 de ID de SEC No.:45;
 residuos 56-62 de ID de SEC No.:45;
 residuos 95-103 de ID de SEC No.:45;
 residuos 31-37 de ID de SEC No.:46;
 residuos 52-67 de ID de SEC No.:46;
 45 residuos 100-112 de ID de SEC No.:46;
- residuos 52-67 de ID de SEC No.:48;
 residuos 100-112 de ID de SEC No.:48;
 residuos 24-34 de ID de SEC No.:49;
 residuos 50-56 de ID de SEC No.:49;
 residuos 89-97 de ID de SEC No.:49;
 residuos 31-37 de ID de SEC No.:50;
 residuos 52-67 de ID de SEC No.:50;
 residuos 100-112 de ID de SEC No.:50;
 residuos 24-34 de ID de SEC No.:51;
 residuos 50-56 de ID de SEC No.:51;
 residuos 89-97 de ID de SEC No.:51;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:52;
 residuos 50-66 de ID de SEC No.:52;
 residuos 99-107 de ID de SEC No.:52;
 residuos 23-36 de ID de SEC No.:53;
 residuos 52-58 de ID de SEC No.:53;
 residuos 91-99 de ID de SEC No.:53;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:54;
 residuos 50-65 de ID de SEC No.:54;
 residuos 98-107 de ID de SEC No.:54;
 residuos 24-38 de ID de SEC No.:55;
 residuos 54-60 de ID de SEC No.:55;
 residuos 93-101 de ID de SEC No.:55;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:56;
 residuos 50-65 of ID de SEC No.:56;
 residuos 98-107 de ID de SEC No.:56;
 residuos 24-38 de ID de SEC No.:57;
 residuos 54-60 de ID de SEC No.:57;
 residuos 93-101 de ID de SEC No.:57;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:58;
 residuos 50-65 de ID de SEC No.:58;
 residuos 98-107 de ID de SEC No.:58;
 residuos 24-38 de ID de SEC No.:59;
 residuos 54-60 de ID de SEC No.:59;
 residuos 93-101 de ID de SEC No.:59;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:60;
 residuos 50-65 de ID de SEC No.:60;
 residuos 98-107 de ID de SEC No.:60;
 residuos 24-38 de ID de SEC No.:61;
 residuos 54-60 de ID de SEC No.:61;
 residuos 93-101 de ID de SEC No.:61;
 residuos 31-35 de ID de SEC No.:62;
 residuos 50-65 de ID de SEC No.:62;
 residuos 98-107 de ID de SEC No.:62;
 residuos 24-38 de ID de SEC No.:63;

Los abajo firmantes,

The undersign,

AbbVie Inc., una compañía organizada y existente bajo las leyes de Delaware

AbbVie Inc., a company organized and existing under the laws of Delaware

con domicilio en

domiciled at

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos.

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO 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.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO 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.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO 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.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO 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.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO 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.

Dado y firmado/ Given and signed this

 1/22/2014

William J. Chase

Executive Vice President, and Chief Financial
Officer

AbbVie Inc.