

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-99147- -5	FECHA: 2015-05-25 12:43:22
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Asunto: Radicación: 14-99147- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 5720
Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/072325				
Fecha de Presentación Internacional	09/11/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	14-099147-00000-0000	08/Mayo/2014
Reivindicaciones:	14-099147-00000-0000	08/Mayo/2014
Dibujos:	14-099147-00000-0000	08/Mayo/2014
Secuencias:	14-099147-00000-0000	08/Mayo/2014
Prioridad:	US 61/558,545	11/Noviembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa

pagada. En la presente solicitud se estudiarán las 20 reivindicaciones del radicado No.14-099147-00000-0000, ya que el solicitante canceló las tasas de presentación y de reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: "Moléculas que son anticuerpos con especificidad por OX40 Humano"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de bloquear la señalización OX40-OX-40L, para tratar las alergias, asma y enfermedades asociadas con autoinmunidad e inflamación.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos biespecíficos anti-OX40L y albumina de suero humano.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K39/395, A61K39/00, C07K16/44, C07K16/46, C07K16/00, C07K16/28

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 18 a 20 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

El objeto de las reivindicaciones 18 a 20 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que hace referencia a una proteína fusión o una composición farmacéutica, que se emplea en el "*tratamiento o la profilaxis...*", por lo cual el alcance de estas reivindicaciones constituye una exclusión a la patentabilidad

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 18 a 20 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

Las reivindicaciones 18 a 20 que se refieren al uso de una proteína fusión o de la composición farmacéutica no pueden ser objeto de patente, de acuerdo con el Art. 14 de la decisión 486.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 1, 3, 4, 7 a 9, 11 y 12 no son concisas y son redundantes, porque reclaman el mismo objeto pero con una redacción diferente. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales en una única reivindicación independiente y las características específicas esenciales derivadas en reivindicaciones dependientes sin que estas redunden en el objeto definido en la independiente.
2. Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras ya que hacen referencia a una secuencia de ADN aislada o a un vector de clonación o expresión, pero estos no se definen por su estructura la cual está caracterizada por su secuencia de nucleótidos, esta debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, por el cual debe referenciarse en las reivindicaciones. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.
3. Las reivindicaciones 13 y 14 no son claras ya que hacen referencia a una "*célula huésped*" pero esta no se define en términos de una línea celular. Se recuerda al solicitante que una célula huésped que no se encuentra definida en términos de

una línea celular podría entenderse como parte de un organismo constituyendo por lo tanto una exclusión a la patentabilidad.

4. Las reivindicaciones 15 y 16 no son claras ya que se refieren a una composición farmacéutica que comprende una proteína fusión y un: excipiente, diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable, sin embargo estos no se definen por sus componentes específicos o las proporciones de los mismos. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de composiciones que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados y definirlo correctamente en cada reivindicación.
5. La reivindicación 17 no es clara ya que reclama dos objetos haciendo referencia a una proteína fusión o a una composición farmacéutica. Se recomienda en cada reivindicación reclamar un único objeto y definir este correctamente en términos de su estructura.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 11 de noviembre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 20110184152	"Biological Products"	28/Julio/2011
D2	US 20100136030	"Antagonist ox40 antibodies and their use in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases"	03/Junio/2010

El documento D1¹ divulga una proteína fusión multivalente que comprende un motivo de inmunoglobulina por ejemplo un Fab o un fragmento Fab', con una primera especificidad por un antígeno de interés y que comprende adicionalmente un dominio sencillo de anticuerpo (dAb) con especificidad para un segundo antígeno de interés, donde el dominio sencillo está unido por un enlace disulfuro. Adicionalmente se divulgan las proteínas fusión con especificidad dual que comprenden Fab o el fragmento Fab' y uno o más dominio sencillos de anticuerpos, los cuales pueden ser estabilizados por un enlace disulfuro entre ellos (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga anticuerpos antagonistas dirigidos contra el receptor OX40 (CD 134) y fragmentos de este, incluyendo las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos antagonistas y de los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos, también se incluyen regiones de unión al antígeno (CDRs) derivados de las cadenas livianas o pesadas de dichos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes. También se divulgan secuencias humanizadas de un anticuerpo antagonista AIO y el mapeo de los sitios de unión a los epítopes del anticuerpo (Pág. 27, Párr. [0012 y 0013])

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"una proteína fusión que es un anticuerpo biespecífico, la cual se une a OX40 humano y a albumina de suero humano, que comprende: una cadena pesada que comprende, en secuencia desde el extremo N-terminal, un primer dominio variable de la cadena pesada (Vh1), un dominio CH1 y un segundo dominio variable de la cadena pesada (Vh2), una cadena ligera que comprende, en secuencia*

1 En línea: <http://www.google.co.ug/patents/US20110184152?hl=es&cl=en>

2 En línea: <http://www.google.com/patents/US20100136030>

desde el extremo N-terminal, un primer dominio variable de cadena ligera (VL1), un dominio CL y un segundo dominio variable de la cadena ligera (VL2), donde dichas cadenas ligera y pesada están alineadas de un modo tal que VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión al antígeno y VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión al antígeno, donde el antígeno que se une al primer sitio de unión al antígeno es OX40 humano y el antígeno que se une al segundo sitio de unión al antígeno es albumina de suero humano, donde el primer dominio variable de la cadena pesada (VH1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:1 para CDR-H1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:2 para CDR-H2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:3 para CDR-H3 y el primer dominio variable de la cadena ligera (VL1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:4 para CDR-L1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:5 para CDR-L2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:6 para CDR-L3, donde el segundo dominio variable de la cadena pesada (VH2) tiene la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:11 y el segundo dominio variable de la cadena ligera (VL2) tiene la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO: 12 y el segundo dominio variable de la cadena pesada (Vh2) y el segundo dominio variable de la cadena ligera (VL2) están conectados mediante un enlace disulfuro” (Radicado No.14-099147-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
una proteína fusión que es un anticuerpo biespecífico, la cual se une a OX40 humano y a albumina de suero humano, que comprende: una cadena pesada que comprende, en secuencia desde el extremo N-terminal, un primer dominio variable de la cadena pesada (Vh1), un dominio CH1 y un segundo dominio variable de la cadena pesada (Vh2), una cadena ligera que comprende, en secuencia desde el extremo N-terminal, un primer dominio variable de cadena ligera (VL1), un dominio CL y un segundo dominio variable de la cadena ligera (VL2), donde dichas cadenas ligera y pesada están alineadas de un modo tal que VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión al antígeno y VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión al antígeno, donde el antígeno que se une al primer sitio de unión al antígeno es OX40 humano y el antígeno que se une al segundo sitio de unión al antígeno es albumina de suero humano, donde el primer dominio variable de la cadena pesada (VH1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:1 para CDR-H1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:2 para CDR-H2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:3 para CDR-H3 y el primer dominio variable de la cadena ligera (VL1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:4 para CDR-L1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:5 para CDR-L2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:6 para CDR-L3, donde el segundo dominio variable de la cadena pesada (VH2) tiene la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:11 y el segundo dominio variable de la cadena ligera (VL2) tiene la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO: 12 y el segundo dominio variable de la cadena pesada (Vh2) y el segundo dominio variable de la cadena ligera (VL2) están conectados mediante un enlace disulfuro	Una proteína fusión de anticuerpo con especificidad dual que comprende un motivo de inmunoglobulina con una especificidad por un primer antígeno de interés y que comprende además un dominio sencillo de anticuerpo (dAb) con especificidad para un segundo antígeno de interés el cual se une a la albumina de suero humano y donde dicho dominio sencillo comprende 1,2,3,4,5, o 6 CDRs seleccionados del CDRH1 con la secuencia SEQ ID NO: 56, un CDRH2 con la secuencia SEQ ID NO: 57, un CDR3 con la secuencia SEQ ID NO: 58 y un CDL1 con la secuencia SEQ ID NO: 59, un CDRL2 con la secuencia SEQ ID NO: 60 y un CDRL3 con la SEQ ID NO: 61- (Pág. 79, Rev. 12) donde los dominios de los anticuerpos son unidos por un enlace disulfuro (Pág. 79, Rev. 1)	Un anticuerpo antagonista que se une específicamente a el epítoto OXO40, dicho anticuerpo comprende a. una región variable (VH) de cadena pesada que comprende: i. una CDR1 VH que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17, ii. Una CDR2 VH que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 18 y/o iii. Un Cdr3 VH que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 19 y/o una región variable de cadena liviana que comprende: i. un CDR1 VL que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12, 15 o 61; ii. Un CDR2 VL que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13 y/o iii. Un CDR3 VL que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14 o 16 (Pág. 82, Rev. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una proteína fusión multivalente que

comprende un motivo de inmunoglobulina por ejemplo un Fab o un fragmento Fab', con una primera especificidad por un antígeno de interés y que comprende adicionalmente un dominio sencillo de anticuerpo (dAb) con especificidad para un segundo antígeno de interés, donde el dominio sencillo está unido por un enlace disulfuro (Pág. 1, Resumen). Específicamente se divulga una proteína fusión de anticuerpo con especificidad dual que comprende un motivo de inmunoglobulina con una especificidad por un primer antígeno de interés y que comprende además un dominio sencillo de anticuerpo (dAb) con especificidad para un segundo antígeno de interés el cual se une a la albumina de suero humano y donde dicho dominio sencillo comprende 1,2,3,4,5, o 6 CDRs seleccionados del CDRH1 con la secuencia SEQ ID NO: 56, un CDRH2 con la secuencia SEQ ID NO: 57, un CDR3 con la secuencia SEQ ID NO: 58 y un CDL1 con la secuencia SEQ ID NO: 59, un CDRL2 con la secuencia SEQ ID NO: 60 y un CDRL3 con la SEQ ID NO: 61 (Pág. 79, Rev. 12) donde los dominios de los anticuerpos son unidos por un enlace disulfuro (Pág. 79, Rev. 1). Adicionalmente se divulgan las secuencias aisladas de ADN que codifican la proteína fusión (Pág. 39, Párr. [0138]), así como el vector de expresión o clonación que comprende una o más de estas secuencias de ADN (Pág. 40, Párr. [0141]), las células huésped adecuadas que incluyen NSO, CHO, mieloma o células de hibridoma (Pág. 40, Párr. [0146]) y el proceso para la producción del anticuerpo fusión con especificidad dual que comprende cultivar la célula huésped que comprende el vector de expresión (Pág. 40, Párr. [0147]). Además se divulga también una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo fusión en asociación con uno más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes o diluyentes. (Pág. 41, Párr. [0154]).

En cuanto al documento D2 divulga, anticuerpos antagonistas dirigidos contra el receptor OX40 (CD 134) y fragmentos de este, incluyendo las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos antagonistas y de los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos, también se incluyen regiones de unión al antígeno (CDRs) derivados de las cadenas livianas o pesadas de dichos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes. Específicamente se divulga un anticuerpo antagonista que se une específicamente a el epítipo OX40, dicho anticuerpo comprende a. una región variable (VH) de cadena pesada que comprende: i. una CDR1 VH que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17, ii. Una CDR2 VH que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 18 y/o iii. Un CDR3 VH que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 19 y/o una región variable de cadena liviana que comprende: i. un CDR1 VL que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12, 15 o 61; ii. Un CDR2 VL que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13 y/o iii. Un CDR3 VL que tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14 o 16 (Pág. 82, Rev. 1)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la proteína fusión de D1 consiste en que la solicitud se refiere a un anticuerpo biespecífico donde el antígeno que se une al primer sitio de unión al antígeno es OX40 humano y donde el primer dominio variable de la cadena pesada (VH1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:1 para CDR-H1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:2 para CDR-H2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:3 para CDR-H3 y el primer dominio variable de la cadena ligera (VL1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:4 para CDR-L1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:5 para CDR-L2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:6 para CDR-L3.

El efecto que logra el incluir un anticuerpo biespecífico con primer sitio de unión al antígeno OX40 humano es el bloqueo completo de la unión de OX40L que conlleva a la inhibición de la proliferación de linfocitos T y al mejoramiento de las enfermedades asociadas al sistema inmune.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la proteína fusión conocida en D1 para bloquear la unión de OX40L e inhibir la proliferación de linfocitos T”.

Sin embargo, un anticuerpo antagonista que se une específicamente al epítopo OX40 (Pág. 82, Rev. 1) ya había sido divulgado previamente en el documento D2 que enseña terapias que comprenden el bloqueo de la señalización mediada por OX40-OX40L a través del uso de anticuerpos anti-OX40L (Pág. 27, Párr. [0009]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un anticuerpo antagonista que se une al epítopo OX40 como el divulgado en el documento D2 en la proteína fusión divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan características técnicas que hagan inventiva la proteína fusión de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 20110184152	1 -17	Nivel inventivo
D2	US 20100136030	1 - 17	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-02

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 14-0099147						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		"bispecific antibodies OX40 and albumin antigens"				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA						
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Google Patents		Espacenet		USPTO		The lens
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	13/05/2014	WO 2010/035012 WO 2011/030107	1 – 20	NI	X	
		WO 2011/086091 WO 2010/096418	1 - 20	NI		X
USPTO	No se ha realizado	NA	NA	NA	NA	NA
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
US 20110184152 "Biological Products" 28/Julio/2011						
US 20100136030 "Antagonist ox40 antibodies and their use in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases" 03/Junio/2010						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
15	US 7452976/ SEQ ID NO: 12 y 71					
	90%					
16	US 7935345/ SEQ ID NO 4					
	91%					

CRITERIOS DE BÚSQUEDA / UNIDAD DE INVENCION (Pantallazos)

Secuencia de cadena pesada del anticuerpo biespecífico reclamado donde se resaltan sus CDRS (colores)

>SEQ_ID_NO_15

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT**NYGIH (SEQ ID NO: 1)**
WIRQAPGKGLEWVA**SISPSGGLTYRDSVKG (SEQ ID NO: 2)**
RFTISRDDAKNSPYLQMNSLRAEDTAVYYCAT**GGEIGFDY (SEQ ID NO: 3)**
WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCSGGGGSGGGGTGGGGSE
VQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNYAINWVRQAPGKCLEWIGIHWASGTTFYATWAKGRFTI
SRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARTVPGYSTAPYFDLWGQGTLLTVSS

Secuencia de cadena liviana del anticuerpo biespecífico reclamado donde se resaltan sus CDRS (colores)

>SEQ_ID_NO_16

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RATQSIYNALA (SEQ ID NO: 4)**
WYQQKPGKAPKLLIY**NANTLHT (SEQ ID NO: 5)**
GVPSRFSASGSGTDSTLTISSLQPEDFATYYC**QQYYDYPLT (SEQ ID NO: 6)**
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSGGGGS
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSPSVWSNFLSWYQQKPGKAPKLLIYEASKLTSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGGGYSSISDTTFCGCTKVEIKRT

La solicitud presenta unidad de invención en las secuencias reclamadas ya que hacen referencia a un único anticuerpo, y sus seis CDRs.