

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 10-14090- -22                                | FECHA: 2016-06-24 16:57:47                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 9                                  |
| ACT: 519 TRASLADOINFORME                          |                                            |

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

**Asunto:** Radicación: 10-14090- -22  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 8199  
Folios: 9

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| 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/EP2008/060464 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 08/08/2008        |            |   |                               |  |

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:      | Radicado N° 10-014090-00000-0000 | 09/Febrero/2010 |
| Reivindicaciones: | Radicado N° 10-014090-00000-0000 | 09/Febrero/2010 |
|                   | Radicado N° 10-014090-00013-0000 | 19/Julio/2013   |
| Dibujos:          | Radicado N° 10-014090-00000-0000 | 09/Febrero/2010 |
| Secuencias:       | Radicado N° 10-014090-00000-0000 | 09/Febrero/2010 |
| Prioridad:        | EP07114128.7                     | 09/Agosto/2007  |

**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 10 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 el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 10-14090-00013-0000.

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS ANTI-CD37 DERIVADOS DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de producir inhibidores alternativos anti-CD37, para mejorar las terapias basadas en la supresión de células B.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-CD37 antagonistas con funciones efectoras mejoradas, en particular un anticuerpo mAB con citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, A61P 35/02, A61K 39/395, C12N 5/00.

### 4. De la solicitud de patente

#### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- La reivindicación 9 no es clara porque no define el vector especificando la secuencia recombinante que contiene.
- 2- La reivindicación 10 no es clara ya que hacen referencia a una célula anfitriona que no se encuentra definida en términos de una línea celular, por lo cual podría entenderse como parte de un organismo completo y por ende considerarse como un objeto exceptuado de patentabilidad.

### 5. 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: 09 de agosto de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                                                                    | Título                                                            | Fecha de Publicación |
|------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D4   | WO2007041635                                                                 | “Fc variants with optimized fc receptor binding properties”       | 12/Abril/2007        |
| D5   | US20050136049                                                                | “Binding constructs and methods for use thereof”                  | 23/Junio/2005        |
| D6   | Lazar G. A. <i>et al.</i> , <i>Pnas.</i> Vol. 103, No. 11, Pág. 4005 – 4010. | “Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function” | 14/Marzo/2006        |

El documento D4<sup>1</sup> divulga variantes Fc las cuales optimizan propiedades de unión al receptor Fc, y las metodologías para su generación (Abstract).

<sup>1</sup><http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007041635A2&KC=A2&FT=D>

El documento D5<sup>2</sup> divulga proteínas de fusión que contienen un dominio de enlace de inmunoglobulina, que presentan un dominio de unión para una estructura afín, tal como un antígeno, un contrarreceptor o similares, una IgG1 tipo-silvestre, IGA o una región bisagra de una IgE, tal como un dominio CH2 IgE. Las proteínas de fusión se pueden producir de forma recombinante en altos niveles de expresión (Abstract).

El documento D6<sup>3</sup> divulga variantes Fc diseñadas para mejorar la afinidad y especificidad de unión al receptor Fc<sub>gamma</sub>R, generando mejoras considerables en la citotoxicidad(Pág. 4005, Col. 2).

## 6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano, que se define por: i) una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO 2; ii) una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO 4; iii) una región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 24; y iv) una región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO 26”* (Pág. 12, Radicado N° 10-0140090-00013-0000).

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

| Características esenciales                                   | D5                                                                                    | D6                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano                | Anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 G28.1 (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71).     | No registra                                                                                                              |
| Región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO 2    | Región variable de cadena pesada anti-CD37 G28.1 (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71). | No registra                                                                                                              |
| Región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO 4    | Región variable de cadena ligera anti-CD37 G28.1(Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71).  | No registra                                                                                                              |
| Región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 24 | No registra                                                                           | Diseño de variantes Fc que optimizan la afinidad de unión por el receptor Fc <sub>gamma</sub> R (Pág. 4006, Fig. 2).     |
| Región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO 26  | No registra                                                                           | Diseño de variantes Fc que optimizan la afinidad de unión por el receptor Fc <sub>gamma</sub> R (Pág. 4006, Fig. 1 - 2). |

El documento D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1 que presenta afinidad específica por el antígeno CD37, el cual es capaz de inducir apoptosis directamente sobre células Ramos (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71). Adicionalmente las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada de anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 G28-1, presentan 100% de identidad y cobertura respecto a las secuencias de aminoácidas SEQ ID NO: 2 y 4 reclamadas en la solicitud (ver alineamientos).

### Región variable de cadena pesada

2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2005136049A1&KC=A1&FT=D>  
3<http://www.pnas.org/content/103/11/4005.short>

ABJ97713:anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin...

|               |                                                                                     |                |                                        |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|
| RID           | N1PAYDJZ114 (Expires on 06-04 09:11 am)                                             | Subject ID     | lcl Query_99387                        |
| Query ID      | gi 116292916 gb ABJ97713.1                                                          | Description    | WO2009019312_2                         |
| Description   | anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin heavy chain variable region [Mus musculus] | Molecule type  | amino acid                             |
| Molecule type | amino acid                                                                          | Subject Length | 116                                    |
| Query Length  | 116                                                                                 | Program        | BLASTP 2.3.1+ <a href="#">Citation</a> |

Other reports: [Search Summary](#) [Multiple alignment](#)

WO2009019312\_2

Sequence ID: lcl|Query\_99387 Length: 116 Number of Matches: 1

| Range 1: 1 to 116 |        | <a href="#">Graphics</a>                                   |               | ▼ Next Match ▲ Previous Match |           |
|-------------------|--------|------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------|
| Score             | Expect | Method                                                     | Identities    | Positives                     | Gaps      |
| 238 bits(607)     | 3e-88  | Compositional matrix adjust.                               | 116/116(100%) | 116/116(100%)                 | 0/116(0%) |
| Query             | 1      | AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY |               |                               | 60        |
| Sbjct             | 1      | AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY |               |                               | 60        |
| Query             | 61     | NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVTVSS  |               |                               | 116       |
| Sbjct             | 61     | NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVTVSS  |               |                               | 116       |

Región variable de cadena ligera

ABJ97712:anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin...

|               |                                                                                           |                |                                        |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|
| RID           | N1PKBFN0114 (Expires on 06-04 09:16 am)                                                   | Subject ID     | 2 subjects                             |
| Query ID      | gi 116292914 gb ABJ97712.1                                                                | Description    | <a href="#">See details</a>            |
| Description   | anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin kappa light chain variable region [Mus musculus] | Molecule type  | amino acid                             |
| Molecule type | amino acid                                                                                | Subject Length | n/a                                    |
| Query Length  | 107                                                                                       | Program        | BLASTP 2.3.1+ <a href="#">Citation</a> |

Other reports: [Search Summary](#) [Distance tree of results](#) [Multiple alignment](#)

WO2009019312\_4

Sequence ID: lcl|Query\_176638 Length: 108 Number of Matches: 1

| Range 1: 1 to 107 <a href="#">Graphics</a> |        |                                                             |               | ▼ Next Match  | ▲ Previous Match |
|--------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Score                                      | Expect | Method                                                      | Identities    | Positives     | Gaps             |
| 220 bits(560)                              | 2e-81  | Compositional matrix adjust.                                | 107/107(100%) | 107/107(100%) | 0/107(0%)        |
| Query                                      | 1      | DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVSYSLAWYQQKQKSPQLLVSFAKTLAEGVPS |               |               | 60               |
| Sbjct                                      | 1      | DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVSYSLAWYQQKQKSPQLLVSFAKTLAEGVPS |               |               | 60               |
| Query                                      | 61     | RFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHSDNPWTFGGGTELEIK               |               | 107           |                  |
| Sbjct                                      | 61     | RFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHSDNPWTFGGGTELEIK               |               | 107           |                  |

La diferencia entre el anticuerpo quimérico que se une a CD37 definido en la reivindicación 1, y el anticuerpo anti-CD37 G28.1 divulgado en el documento D5, consiste en las secuencias de aminoácidos de las regiones constantes de cadena pesada y de cadena ligera.

El efecto que logra el incluir secuencias de aminoácidos específicas de una región constante de cadena pesada y de una región constante de cadena ligera, consiste en inducir una actividad apoptótica mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 G28.1 divulgado en el documento D5, para inducir una actividad apoptótica mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo.

Sin embargo el documento D6 ya sugería mecanismos para incrementar la función efectora de un anticuerpo, a partir de variantes Fc que mejoran considerablemente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) a diferentes niveles de expresión de un blanco antigénico, el cual es un parámetro crítico que regula la eficacia clínica de los Abs anticancerígenos (Pág. 4007, Col. 1 – Fig. 4B); y mejoras significativas en la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) (Pág. 4007, Col. 2). Específicamente realizaron variantes en la región Fc que comprenden las sustituciones S239D/I332E y S239D/I332E/A330L (Pág. 4007, Col. 1 – Fig. 4B), las cuales corresponden a las mismas combinación de sustituciones realizadas por la solicitante, para incrementar la actividad ADCC en el anticuerpo anti-CD37.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la combinación de sustituciones en las posiciones 239 y 332 en una región Fc divulgadas en el documento D6 con el objetivo de incrementar la actividad ADCC de un anticuerpo específico, y las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 murino divulgado en el documento D5, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D5 y D6, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4, no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo quimérico anti-CD37 de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo

La reivindicación 5 consiste en *“El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho anticuerpo tiene una combinación de sustituciones en las posiciones 236, 239 y 332, donde dichas sustituciones son S239D, I332E y G236A”* (Pág. 12, Radicado N° 10-0140090-00013-0000).

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

| Características esenciales                                                                                         | D5                                                                                    | D4                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano                                                                      | Anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 G28.1 (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71).     | No registra                                                                                                         |
| Región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO 2                                                          | Región variable de cadena pesada anti-CD37 G28.1 (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71). | No registra                                                                                                         |
| Región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO 4                                                          | Región variable de cadena ligera anti-CD37 G28.1(Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71).  | No registra                                                                                                         |
| Región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 24                                                       | No registra                                                                           | Variantes Fc que exhiben un aumento en la afinidad de unión al receptor Fc <sub>gamma</sub> R (Pág. 2, Párr. [10]). |
| Región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO 26                                                        | No registra                                                                           | Variantes Fc que exhiben un aumento en la afinidad de unión al receptor Fc <sub>gamma</sub> R (Pág. 54, Rv. 1).     |
| Combinación de sustituciones en las posiciones 236, 239 y 332, donde dichas sustituciones son S239D, I332E y G236A | No registra                                                                           | Variantes Fc que comprende las sustituciones S239D, I332E, y G236A (Pág. 15, Parr. [89]).                           |

El documento D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1 que presenta afinidad específica por el antígeno CD37, el cual es capaz de inducir apoptosis directamente

sobre células Ramos (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71). Adicionalmente las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 G28-1, presentan 100% de identidad y cobertura respecto a las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2 y 4 reclamadas en la solicitud (ver alineamientos).

### Región variable de cadena pesada

ABJ97713:anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin...

RID

N1PAYDJZ114

(Expires on 06-04 09:11 am)

Query ID

gi|116292916|gb|ABJ97713.1|

Description

anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin heavy chain variable region [Mus musculus]

Molecule type

amino acid

Query Length

116

Subject ID

lcl|Query\_99387

Description

WO2009019312\_2

Molecule type

amino acid

Subject Length

116

Program

BLASTP 2.3.1+ [▶ Citation](#)

Other reports: [▶ Search Summary](#) [\[Multiple alignment\]](#)

WO2009019312\_2

Sequence ID: lcl|Query\_99387 Length: 116 Number of Matches: 1

| Range 1: 1 to 116 <a href="#">Graphics</a> |    |                                                               |        |                              |           |
|--------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------|--------|------------------------------|-----------|
|                                            |    | Score                                                         | Expect | Method                       |           |
|                                            |    | 238 bits(607)                                                 | 3e-88  | Compositional matrix adjust. |           |
|                                            |    | Identities                                                    |        | Positives                    | Gaps      |
|                                            |    | 116/116(100%)                                                 |        | 116/116(100%)                | 0/116(0%) |
| Query                                      | 1  | AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWKQNNKSLEWIGNIDPYYGGTTY 60 |        |                              |           |
| Sbjct                                      | 1  | AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWKQNNKSLEWIGNIDPYYGGTTY 60 |        |                              |           |
| Query                                      | 61 | NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGPMDYWGQGTSTVTVSS 116  |        |                              |           |
| Sbjct                                      | 61 | NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGPMDYWGQGTSTVTVSS 116  |        |                              |           |

### Región variable de cadena ligera

ABJ97712:anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin...

RID

N1PKBFN0114

(Expires on 06-04 09:16 am)

Query ID

gi|116292914|gb|ABJ97712.1|

Description

anti-human CD37 mAb G28-1 immunoglobulin kappa light chain variable region [Mus musculus]

Molecule type

amino acid

Query Length

107

Subject ID

2 subjects

Description

[▶ See details](#)

Molecule type

amino acid

Subject Length

n/a

Program

BLASTP 2.3.1+ [▶ Citation](#)

Other reports: [▶ Search Summary](#) [\[Distance tree of results\]](#) [\[Multiple alignment\]](#)

WO2009019312\_4

Sequence ID: lcl|Query\_176638 Length: 108 Number of Matches: 1

| Range 1: 1 to 107 <a href="#">Graphics</a> |    |                                                               |        |                              |           |
|--------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------|--------|------------------------------|-----------|
|                                            |    | Score                                                         | Expect | Method                       |           |
|                                            |    | 220 bits(560)                                                 | 2e-81  | Compositional matrix adjust. |           |
|                                            |    | Identities                                                    |        | Positives                    | Gaps      |
|                                            |    | 107/107(100%)                                                 |        | 107/107(100%)                | 0/107(0%) |
| Query                                      | 1  | DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVSYLAWYQQKQKSPQLLVSFAKTLAEGVPS 60 |        |                              |           |
| Sbjct                                      | 1  | DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVSYLAWYQQKQKSPQLLVSFAKTLAEGVPS 60 |        |                              |           |
| Query                                      | 61 | RFGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHESDNPWTFGGGTELEIK 107             |        |                              |           |
| Sbjct                                      | 61 | RFGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHESDNPWTFGGGTELEIK 107             |        |                              |           |

La diferencia entre el anticuerpo quimérico que se une a CD37 definido en la reivindicación 5, y el anticuerpo anti-CD37 G28.1 divulgado en el documento D5, consiste en las secuencias de aminoácidos de las regiones constantes de cadena pesada y de cadena ligera, y en la combinación de sustituciones en las posiciones 236, 239 y 332.

El efecto que logra el incluir secuencias de aminoácidos específicas de una región constante de cadena pesada y de una región constante de cadena ligera, con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 236, 239 y 332, consiste en inducir una actividad apoptótica

mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 G28.1 divulgado en el documento D5, para inducir una actividad apoptótica mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo.

Sin embargo, el documento D4 ya sugería mecanismos para incrementar la función efectora de un anticuerpo, a partir de variantes Fc que comprenden las sustituciones S239D/I332E/G236A (Pág. 15, Párr. [89]), las cuales mejoran sustancialmente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (Párr. [192] – Ejemplo 3), y la apoptosis en diferentes tipos de células (Pág. 38, Párr. [163]).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sustituciones S239D/I332E/G236A divulgadas en el documento D4 con el objetivo de incrementar la actividad ADCC de un anticuerpo específico, y las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 murino divulgado en el documento D5, para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 5 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D4 y D5, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 12, no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo quimérico anti-CD37 de la reivindicación 5, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

## 7. Conclusión

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

| Ítem | Documento                                                                          | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D4   | WO2007041635                                                                       | 5 a 12                     | Nivel inventivo      |
| D5   | US20050136049                                                                      | 1 a 12                     | Nivel inventivo      |
| D6   | Lazar G. A. <i>et al.</i> , <i>Pnas.</i><br>Vol. 103, No. 11, Pág.<br>4005 – 4010. | 1 a 4                      | Nivel inventivo      |

## 8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

### Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

1. El señor solicitante menciona que el documento D3 esta particularmente dirigido a un anticuerpo monoclonal murino denominado G28.1. Es decir, el anticuerpo de D3 corresponde a un anticuerpo de ratón y por lo tanto no comprende secuencias de cadena ligera y pesada humanas.

Al respecto este Despacho se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad, el cual incluye el documento D5, que divulga igualmente el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1 que presenta afinidad específica por el antígeno CD37, el cual es capaz de inducir apoptosis directamente sobre células Ramos (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71). Sin embargo, se le aclara a la solicitante que el documento D5 divulga las dificultades de emplear anticuerpos de origen murino en terapias humanas, ya

que estos generan una fuerte respuesta inmune de rechazo, produciendo anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Esto no solamente ocasiona su rápida eliminación del huésped, sino que propicia la formación de complejos inmunes que causan graves afectaciones en los riñones (Pág. 10, Párr. [0059]). Por esta razón el documento D5 motiva a la producción de anticuerpos quiméricos como el reclamado por la solicitante en los que las regiones variables de un anticuerpo monoclonal murino se fusionan con la parte efectora (región constante) de un anticuerpo humano; o a la producción de anticuerpos humanizados, los cuales son menos inmunogénicos que el anticuerpo quimérico (Pág. 11, Párr. [0060]). Por lo tanto teniendo en cuenta que el documento D5 divulga las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada de anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 G28-1, y que estas presentan 100% de identidad y cobertura respecto a las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2 y 4 reclamadas en la solicitud; para la persona del oficio normalmente versada en la materia sería un procedimiento rutinario la producción de un anticuerpo quimérico o humanizado a partir del anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 G28-1, útil para el empleo en seres humanos; por lo cual el objeto de la solicitud no presenta altura inventiva a la luz de las enseñanzas del documento D5.

2. El señor solicitante menciona que los anticuerpos reclamados A0, A2 y A4 muestran un fuerte incremento en la ADCC, y presentan una mejor actividad apoptótica marcada, con respecto a otros anticuerpos evaluados; donde dicha actividad es superior al 70%, incluso sin existir entrecruzamiento.

Al respecto este Despacho se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad, el cual incluye el documento D6 que divulga variantes para optimizar la región Fc de una IgG humana, con el objetivo de mejorar la afinidad de unión a los receptores Fc<sub>gamma</sub>R, a partir de sustituciones de aminoácidos específicas que proporcionan interacciones mas favorables en la interface Fc/ Fc<sub>gamma</sub>R (Pág. 4005, Col. 2, Párr. 3), como un mecanismo para mejorar la efectividad de anticuerpos terapéuticos dirigidos a una gran diversidad de antígenos tumorales (Pág. 4009, Col. 2). Se sugiere que específicamente la combinación de las sustituciones S239D/I332E y S239D/I332E/A330L en la región Fc de una IgG, mejoran sustancialmente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (Pág. 4007, Col. 1 – Fig. 4B), evidenciando las mismas sustituciones de aminoácidos realizadas en la región constante del anti-CD37 reclamadas por la solicitante, por lo cual el efecto técnico atribuido a los anticuerpos A0, A2 y A4, no es inesperado ni sorprendente a la luz de las enseñanzas del documento D6. Cabe resaltar que el documento D4 también sugiere mecanismos para incrementar la función efectora de un anticuerpo, a partir de variantes Fc de IgG humanas, que comprenden las sustituciones S239D/I332E/G236A (Pág. 15, Párr. [89]), las cuales mejoran sustancialmente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (Párr. [192] – Ejemplo 3), y la apoptosis en diferentes tipos de células (Pág. 38, Párr. [163]); por lo cual una persona versada en la materia tendría la suficiente motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D4 y D5 o D5 y D6 para producir el anticuerpo quimérico anti-CD37 con funciones efectoras mejoradas reivindicado, y por lo tanto el objeto de la solicitud no presenta altura inventiva.

3. El señor solicitante menciona que no existe enseñanza o sugerencia de remover el ácido aspártico y la glutamina de la secuencia G28-1VH de D3 para llegar a la SEQ ID NO: 2 de la presente invención.

Al respecto este Despacho se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad, el cual incluye el documento D5, que divulga el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1 que presenta afinidad específica por el antígeno CD37, el cual comprende una región variable de cadena pesada identificada según número de acceso GenBank ABJ97713.1, la cual contiene 116 aminoácidos que no incluyen el ácido aspártico y la

glutamina de la secuencia G28-1VH de D3; evidenciando por lo tanto 100% de identidad y cobertura respecto a la SEQ ID NO: 2 reclamada en la solicitud.

4. El señor solicitante menciona que no existe enseñanza o sugerencia de completamente eliminar los aminoácidos 1 a 20, realizar una sustitución G128R y adicionalmente eliminar los aminoácidos 129 a 143 de la secuencia G28-1VL de D3, para llegar a la SEQ ID NO: 4 de la presente invención.

En referencia a dicho argumento, este Despacho se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad, el cual incluye el documento D5, que divulga el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1 que presenta afinidad específica por el antígeno CD37, el cual comprende una región variable de cadena ligera identificada según número de acceso GenBank ABJ97712.1, la cual contiene exactamente 107 aminoácidos; evidenciando por lo tanto 100% de identidad y cobertura respecto a la SEQ ID NO: 4 reclamada en la solicitud.

5. El señor solicitante menciona que las enseñanzas de D3 llevarían evidentemente a la persona medianamente versada en la materia a construir anticuerpos scFv-Ig murinos con la mutación L11S.

Al respecto este Despacho se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad, el cual incluye el documento D5, el donde se divulga el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1 que presenta afinidad específica por el antígeno CD37, que no presenta la la mutación L11S; el cual es capaz de inducir apoptosis directamente sobre células Ramos (Pág. 87, Párr. [0682] - Figura 71). Este anticuerpo es la base estructural para la producción de constructos de fragmentos variables de cadena sencilla scFv, en donde se utilizan los fragmentos Fv que comprenden los dominios variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) del mAbs G28-1 (Pág. 100, Párr. [0765 - 0766]). Sin embargo teniendo en cuenta que el documento D5 evidencia las dificultades de emplear anticuerpos de origen murino en terapias humanas (Pág. 10, Párr. [0059]); una persona normalmente versada en la materia estaría suficientemente motivada para emplear el anticuerpo monoclonal murino mAbs G28-1, y producir el anticuerpo quimérico reclamado por la solicitante, en donde las regiones variables del anticuerpo monoclonal murino se fusionan con la parte efectora (región constante) de un anticuerpo humano; o producir anticuerpos humanizados, los cuales son menos inmunogénicos que dicho anticuerpo quimérico (Pág. 11, Párr. [0060]).

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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa 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 2016-06-28

Elaboró: Mario Andres Forero  
Revisó: Sandra Carolina Crespo

| INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL Radicado N° 10-014090-00013-0000                              |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|----|
| CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)    |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| Palabras clave utilizadas                                                                             |                                                         | Antibodies or antibody anti-37, CD37 antigen, treatment of B cell malignancies, autoimmune and inflammatory diseases.                                                                 |                 |                                   |                                                                  |    |
| CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA                                           |                                                         | C07K 16/28, A61P 35/02, A61K 39/395, C12N 5/00.                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| BASES DE DATOS CONSULTADAS.                                                                           |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| Patentscope                                                                                           |                                                         | Google/patents                                                                                                                                                                        |                 |                                   |                                                                  |    |
| NCBI                                                                                                  |                                                         | PatBase                                                                                                                                                                               |                 |                                   |                                                                  |    |
| Espacenet                                                                                             |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| 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 |
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT EPO                                                                       | 26/Febrero/2009                                         | WO2005017148                                                                                                                                                                          | 1 - 53          | Nivel inventivo                   |                                                                  | X  |
|                                                                                                       |                                                         | US6548640                                                                                                                                                                             | 1 - 53          | Nivel inventivo                   |                                                                  | X  |
|                                                                                                       |                                                         | WO2007041635                                                                                                                                                                          | 1 - 53          | Nivel inventivo                   | X                                                                |    |
|                                                                                                       |                                                         | WO2007014278                                                                                                                                                                          | 1 - 53          | Nivel inventivo                   |                                                                  | X  |
|                                                                                                       |                                                         | Boulianne G. L. <i>et al.</i> , 1984. Production of functional chimaeric mouse/human antibody. Nature, 19841213 Nature Publishing Group, United Kingdom. Vol: 312, Page(s): 643 - 646 | 1 - 53          | Nivel inventivo                   |                                                                  | X  |
| DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.          |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| US5225539                                                                                             |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| US6548640                                                                                             |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO9805787                                                                                             |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO2004016750                                                                                          |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO2004029207                                                                                          |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO2004063351                                                                                          |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO 2004099249                                                                                         |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO2004074455                                                                                          |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| WO2004035752                                                                                          |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| BÚSQUEDA DE SECUENCIAS                                                                                |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| Número de depósito / patente y N° de secuencia<br>% de identidad                                      |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |
| SEQ ID NO (de la solicitud)                                                                           | NCBI                                                    | The Lens                                                                                                                                                                              | EMBL-EBI        | DDJB                              | Genome Quest                                                     |    |
| SEQ ID NO: 2                                                                                          | ABJ97713.1 Región variable de cadena pesada del         |                                                                                                                                                                                       |                 |                                   |                                                                  |    |

|              |                                                                            |  |  |  |  |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
|              | anticuerpo anti-CD37 G28.1                                                 |  |  |  |  |
| SEQ ID NO: 4 | ABJ97712.1 Región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-CD37 G28.1 |  |  |  |  |

## Búsqueda de secuencias

### SEQ ID NO: 2

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

|                          | Description                                                   | Max score | Total score | Query cover | E value | Ident | Accession                  |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|-------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [Mus musculus]</a>        | 386       | 386         | 100%        | 2e-127  | 100%  | <a href="#">CAX51643.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 310 from patent US 7754209</a>           | 386       | 386         | 100%        | 2e-127  | 100%  | <a href="#">ADS11593.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 241 from patent US 8333966</a>           | 380       | 380         | 100%        | 7e-125  | 99%   | <a href="#">AGC97627.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 316 from patent US 7754209</a>           | 380       | 380         | 100%        | 1e-124  | 99%   | <a href="#">ADS11596.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 13 from patent US 8106161</a>            | 386       | 386         | 100%        | 4e-119  | 100%  | <a href="#">AFL59949.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 314 from patent US 7754209</a>           | 386       | 386         | 100%        | 5e-119  | 100%  | <a href="#">ADS11595.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 103 from patent US 8409577</a>           | 384       | 384         | 99%         | 1e-118  | 100%  | <a href="#">AGM90848.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 386       | 386         | 100%        | 5e-118  | 100%  | <a href="#">CAX51659.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 386       | 386         | 100%        | 5e-118  | 100%  | <a href="#">CAX51657.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 205 from patent US 8409577</a>           | 386       | 386         | 100%        | 6e-118  | 100%  | <a href="#">AGM90898.1</a> |

### SEQ ID NO: 4

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

|                          | Description                                                   | Max score | Total score | Query cover | E value | Ident | Accession                  |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|-------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [Mus musculus]</a>        | 356       | 356         | 100%        | 1e-116  | 100%  | <a href="#">CAX51644.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 236 from patent US 8333966</a>           | 352       | 352         | 99%         | 3e-115  | 100%  | <a href="#">AGC97622.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 312 from patent US 7754209</a>           | 352       | 352         | 99%         | 3e-112  | 100%  | <a href="#">ADS11594.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 356       | 356         | 100%        | 1e-109  | 100%  | <a href="#">CAX51658.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 103 from patent US 8409577</a>           | 352       | 352         | 99%         | 1e-107  | 100%  | <a href="#">AGM90848.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 13 from patent US 8106161</a>            | 352       | 352         | 99%         | 4e-107  | 100%  | <a href="#">AFL59949.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 318 from patent US 7754209</a>           | 352       | 352         | 99%         | 4e-107  | 100%  | <a href="#">ADS11597.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 314 from patent US 7754209</a>           | 352       | 352         | 99%         | 4e-107  | 100%  | <a href="#">ADS11595.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 13 from patent US 7754208</a>            | 352       | 352         | 99%         | 4e-107  | 100%  | <a href="#">ADS11172.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 386 from patent US 7754209</a>           | 352       | 352         | 99%         | 9e-107  | 100%  | <a href="#">ADS11631.1</a> |

### SEQ ID NO: 24

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

|                          | Description                                         | Max score | Total score | Query cover | E value | Ident | Accession                  |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|-------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 80 from patent US 9080686</a>  | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF79494.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 15 from patent US 9089529</a>  | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF75213.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 126 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64949.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 125 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64948.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 124 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64947.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 123 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64946.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 122 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64945.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 121 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64944.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 119 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64942.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 118 from patent US 9079958</a> | 1094      | 1094        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">AMF64941.1</a> |

## SEQ ID NO: 26

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

| Alignments               |                                                              |  |  |  |  |  | Download  | GenPept     | Graphics    | Distance tree of results | Multiple alignment |                            |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|-----------|-------------|-------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|
| Description              |                                                              |  |  |  |  |  | Max score | Total score | Query cover | E value                  | Ident              | Accession                  |
| <input type="checkbox"/> | LIGHT CHAIN HMAB425, CONSTANT REGION [Escherichia coli K-12] |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 1e-113                   | 100%               | <a href="#">CAB42568.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 8 from patent US 5739277</a>            |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 1e-113                   | 100%               | <a href="#">AAC84985.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 28 from patent US 8551920</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 1e-113                   | 100%               | <a href="#">AGY21031.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 2 from patent US 7931900</a>            |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 1e-113                   | 100%               | <a href="#">AEF63769.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 58 from patent US 7488802</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 1e-113                   | 100%               | <a href="#">ACN09061.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 13 from patent US 6472179</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 1e-113                   | 100%               | <a href="#">AAN95978.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 36 from patent US 8697073</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 2e-113                   | 100%               | <a href="#">AJL16880.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 12 from patent US 8207308</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 2e-113                   | 100%               | <a href="#">AFO19082.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 12 from patent US 7053202</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 2e-113                   | 100%               | <a href="#">ABH87546.1</a> |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 21 from patent US 8435749</a>           |  |  |  |  |  | 348       | 348         | 100%        | 2e-113                   | 100%               | <a href="#">AGM95964.1</a> |

## SEQ ID NO: 28

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

| Alignments               |                                                               |           |             |             |         |       | Download                   | GenPept | Graphics | Distance tree of results | Multiple alignment |  |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|-------|----------------------------|---------|----------|--------------------------|--------------------|--|
|                          | Description                                                   | Max score | Total score | Query cover | E value | Ident | Accession                  |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 1479      | 1479        | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">CAX51657.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 1476      | 1476        | 100%        | 0.0     | 99%   | <a href="#">CAX51659.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 1398      | 1398        | 100%        | 0.0     | 96%   | <a href="#">CAX51662.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 1395      | 1395        | 100%        | 0.0     | 96%   | <a href="#">CAX51664.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 6 from patent US 7169904</a>             | 1375      | 1375        | 99%         | 0.0     | 95%   | <a href="#">ABN36276.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 237 from patent US 8703134</a>           | 1372      | 1372        | 99%         | 0.0     | 95%   | <a href="#">AJL23042.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 235 from patent US 8703134</a>           | 1372      | 1372        | 99%         | 0.0     | 95%   | <a href="#">AJL23040.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 233 from patent US 8703134</a>           | 1372      | 1372        | 99%         | 0.0     | 95%   | <a href="#">AJL23038.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 230 from patent US 8703134</a>           | 1372      | 1372        | 99%         | 0.0     | 95%   | <a href="#">AJL23035.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> | <a href="#">Sequence 1 from patent US 7432357</a>             | 1372      | 1372        | 99%         | 0.0     | 95%   | <a href="#">ACK08330.1</a> |         |          |                          |                    |  |

## SEQ ID NO: 30

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

| Alignments               |  |                                                               |           |             |             |         |       | Download                   | GenPept | Graphics | Distance tree of results | Multiple alignment |  |
|--------------------------|--|---------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|-------|----------------------------|---------|----------|--------------------------|--------------------|--|
|                          |  | Description                                                   | Max score | Total score | Query cover | E value | Ident | Accession                  |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 701       | 701         | 100%        | 0.0     | 100%  | <a href="#">CAX51658.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">unnamed protein product [synthetic construct]</a> | 640       | 640         | 100%        | 0.0     | 93%   | <a href="#">CAX51663.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 63 from patent US 7951920</a>            | 623       | 623         | 100%        | 0.0     | 92%   | <a href="#">AEH20371.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 46 from patent US 8946385</a>            | 617       | 617         | 100%        | 0.0     | 92%   | <a href="#">AKW45444.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 14 from patent US 9023604</a>            | 615       | 615         | 100%        | 0.0     | 92%   | <a href="#">AME32684.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 4 from patent US 8609095</a>             | 614       | 614         | 100%        | 0.0     | 91%   | <a href="#">AJQ47572.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 12 from patent US 9023604</a>            | 612       | 612         | 100%        | 0.0     | 92%   | <a href="#">AME32682.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 28 from patent US 8846397</a>            | 610       | 610         | 100%        | 0.0     | 91%   | <a href="#">AJN16402.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 48 from patent US 8221751</a>            | 609       | 609         | 100%        | 0.0     | 91%   | <a href="#">AFQ06065.1</a> |         |          |                          |                    |  |
| <input type="checkbox"/> |  | <a href="#">Sequence 33 from patent US 7951370</a>            | 608       | 608         | 99%         | 0.0     | 90%   | <a href="#">AEH17063.1</a> |         |          |                          |                    |  |

# Búsqueda en PatBase



Username: SIC3@patbase.com  
Subaccount: Mario Forero

Menu Search History Session Folder Order Help Logoff

| # | Search query                                                                                     | Results | Options                                   |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|
| 5 | TAC=(((antibodies or antibody) and (CD37) and (apoptosis))) and CPC=(C07K or A61P or A61K)       | 69      | View   Browse   Hits   Optimise   more... |
| 4 | TAC=(((antibodies or antibody) and (CD37))) and CPC=(C07K or A61P or A61K)                       | 337     | View   Browse   Hits   Optimise   more... |
| 3 | TAC=(( ( ANTIBODIES~ OR ANTIBODY~ ) AND ( CD37 ) AND ( OPTIMIZED~ AND FC ) ))                    | 7       | View   Browse   Hits   Optimise   more... |
| 2 | TAC=(((antibodies or antibody) and (CD37) and (Fc AND variants))) and CPC=(C07K or A61P or A61K) | 14      | View   Browse   Hits   Optimise   more... |
| 1 | TAC=(( ( ANTIBODIES~ OR ANTIBODY~ ) AND ( CD37 ) AND ( FC AND VARIANTS~ ) ))                     | 31      | View   Browse   Hits   Optimise   more... |

InformationShortcuts

Command Reference

Bibliographic data

Textual data

Update commands

Operators

Navigation / shortcuts

Search tools