

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ESPECÍFICOS PARA UN RECEPTOR DE TNF COESTIMULADOR”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/073185

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de septiembre de 2016.

PRIORIDADES: EP 15188095.2 2 de octubre de 2015.

EP 16170363.2 19 de mayo de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones radicadas el 28 de marzo de 2018, bajo el número NC2018/0000710, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del radicado N° NC2018/0000710 del 28 de marzo de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agonistas “dirigidos” a dianas específicas de tumor o específicas de antígeno con un resto capaz de unirse agonísticamente a los receptores de TNF coestimuladores.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una molécula de unión a antígeno biespecífica para OX40 y FAP.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 24 y 25 no es patentable de acuerdo con el Art 14.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque se refiere a “(...) un dominio VL que comprende (iv) una segunda cadena pesada (...)”. Se sugiere hacer la respectiva aclaración.
- La reivindicación 4 no es clara porque se refiere a que “el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 82”. Se sugiere aclarar que la secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

seleccionada de la SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 82, o si el objeto es que contenga tanto la SEQ ID NO: 80 como SEQ ID NO: 82.

- La reivindicación 6 no es clara porque el término “al menos” es impreciso, y no permite distinguir el objeto de la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- Según la descripción, el objeto de la invención está caracterizado porque la molécula de unión biespecífica a Ox40 y FAP, con los formatos de unión 2+1 y 2+2 comprende las estructuras obtenidas de los clones OX40(49B4)/FAP(28H1) o OX40(49B4)/FAP(4B9); pero ésta no está en las reivindicaciones en términos de la secuencia de aminoácidos de dichas estructuras, sino que las reivindicaciones 13, 15 y 17 se refieren a estas como “(a) dos restos capaces de unirse específicamente a OX40, (b)(...) dos restos capaces de unirse específicamente a FAP (...)”, por ejemplo. Estas reivindicaciones que no mencionan las características esenciales del anticuerpo de la solicitud se presentan como dependientes de reivindicaciones precedentes, referentes al formato 1+1, pero es necesario que en estas reivindicaciones se caracterice la molécula de unión a OX40 y FAP de la solicitud en términos de sus estructuras, mediante sus SEQ ID No.
- La reivindicación 8 no es clara porque presenta como característica técnica esencial de la invención la funcionalidad “en el que el dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reduce la afinidad de unión del anticuerpo a un receptor de Fc y/o la función efectora”, la cual no se acepta como característica técnica ya que no definen específicamente la estructura del dominio Fc. Un anticuerpo se caracteriza por la secuencia de aminoácidos mediante su SEQ. ID. No.
- Las reivindicaciones 13 a 19 no son claras porque el anticuerpo no está bien caracterizado. Debería presentarse su estructura completa, es decir, deberían mencionarse:
 - las secuencias de la cadena ligera y las secuencias de la cadena pesada; o
 - las secuencias de la región variable de la cadena ligera y las secuencias de la región variable de la cadena pesada; o
 - las secuencias de los 3 CDR de la cadena ligera y las secuencias de los 3 CDR de la cadena pesada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de octubre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Wyzgol, A.	“Generierung und Charakterisierung rekombinanter TNF-Liganden”	1 de enero de 2012

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

El documento D1¹ divulga anticuerpos biespecíficos de unión a OX40 y FAP.

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (a) un resto capaz de unirse específicamente a OX40, en el que dicho resto comprende un dominio VH (...) y un dominio VL (...) (b) un resto capaz de unirse específicamente a Proteína de Activación de Fibroblasto (FAP), el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende un dominio VH (...) y un dominio VL (...) (c) un dominio Fc (...)” (Radicado NC2018/0000710 del 28 de marzo de 2018).

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

Características esenciales	D1																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Molécula de unión a antígeno biespecífica	Molécula de unión antiFAP-Flag-OX40L (Tabla 1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
(a) un resto capaz de unirse específicamente a OX40, en el que dicho resto comprende un dominio VH (una CDR-H1 seleccionada entre SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3, una CDR-H2 seleccionada entre SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5, y una CDR-H3 seleccionada entre SEC ID N°: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID N°: 11 y SEQ ID N°: 12,) y un dominio VL (una [CDR-L1] seleccionada entre SEQ ID N°: 13,SEQ ID N°: 14 y SEQ ID N°: 15, una CDR-L2 seleccionada entre SEQ ID N°: 16, SEQ ID N°: 17 y SEQ ID N°: 18, y una CDR-L3 seleccionada entre SEQ ID N°: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID N°: 23 y SEQ ID N°: 24)	OX40L: nt 853-1251; aa 285-416 <table><tr><td>841</td><td>gaf</td><td>aaa</td><td>gaa</td><td>tfg</td><td>gta</td><td>tca</td><td>cat</td><td>cgg</td><td>tat</td><td>cct</td><td>cga</td><td>att</td><td>caa</td><td>agt</td><td>atc</td><td>aaa</td><td>gta</td><td>caa</td><td>ttt</td><td>acc</td></tr><tr><td>281</td><td>D</td><td>K</td><td>E</td><td>L</td><td>V</td><td>S</td><td>H</td><td>R</td><td>Y</td><td>P</td><td>R</td><td>I</td><td>Q</td><td>S</td><td>I</td><td>K</td><td>V</td><td>Q</td><td>F</td><td>T</td></tr><tr><td>901</td><td>gaa</td><td>tat</td><td>aag</td><td>aag</td><td>gag</td><td>aaa</td><td>ggt</td><td>ttc</td><td>atc</td><td>ctc</td><td>act</td><td>tcc</td><td>caa</td><td>aag</td><td>gag</td><td>gat</td><td>gaa</td><td>atc</td><td>atg</td><td>aag</td></tr><tr><td>301</td><td>E</td><td>Y</td><td>K</td><td>K</td><td>E</td><td>K</td><td>G</td><td>F</td><td>I</td><td>L</td><td>T</td><td>S</td><td>Q</td><td>K</td><td>E</td><td>D</td><td>E</td><td>I</td><td>M</td><td>K</td></tr><tr><td>961</td><td>gtg</td><td>cag</td><td>aac</td><td>aac</td><td>tca</td><td>gtc</td><td>atc</td><td>atc</td><td>aac</td><td>tgt</td><td>gat</td><td>ggg</td><td>ttt</td><td>tat</td><td>ctc</td><td>atc</td><td>tcc</td><td>ctg</td><td>aag</td><td>ggc</td></tr><tr><td>321</td><td>V</td><td>Q</td><td>N</td><td>N</td><td>S</td><td>V</td><td>I</td><td>I</td><td>N</td><td>C</td><td>D</td><td>G</td><td>F</td><td>Y</td><td>L</td><td>I</td><td>S</td><td>L</td><td>K</td><td>G</td></tr><tr><td>1021</td><td>tac</td><td>ttc</td><td>tcc</td><td>cag</td><td>gaa</td><td>gtc</td><td>aac</td><td>att</td><td>agc</td><td>ctt</td><td>cat</td><td>tac</td><td>cag</td><td>aag</td><td>gat</td><td>gag</td><td>gag</td><td>ccc</td><td>ctc</td><td>ttc</td></tr><tr><td>341</td><td>Y</td><td>F</td><td>S</td><td>Q</td><td>E</td><td>V</td><td>N</td><td>I</td><td>S</td><td>L</td><td>H</td><td>Y</td><td>Q</td><td>K</td><td>D</td><td>E</td><td>E</td><td>P</td><td>L</td><td>F</td></tr><tr><td>1081</td><td>caa</td><td>ctg</td><td>aag</td><td>aag</td><td>gtc</td><td>agg</td><td>tct</td><td>gtc</td><td>aac</td><td>tcc</td><td>ttg</td><td>atg</td><td>gtg</td><td>gcc</td><td>tct</td><td>ctg</td><td>act</td><td>tac</td><td>aaa</td><td>gac</td></tr><tr><td>361</td><td>Q</td><td>L</td><td>K</td><td>K</td><td>V</td><td>R</td><td>S</td><td>V</td><td>N</td><td>S</td><td>L</td><td>M</td><td>V</td><td>A</td><td>S</td><td>L</td><td>T</td><td>Y</td><td>K</td><td>D</td></tr><tr><td>1141</td><td>aaa</td><td>gtc</td><td>tac</td><td>ttg</td><td>aat</td><td>gtg</td><td>acc</td><td>act</td><td>gac</td><td>aat</td><td>acc</td><td>tcc</td><td>ctg</td><td>gat</td><td>gac</td><td>ttc</td><td>cat</td><td>gtg</td><td>aat</td><td>ggc</td></tr><tr><td>381</td><td>K</td><td>V</td><td>Y</td><td>L</td><td>N</td><td>V</td><td>T</td><td>T</td><td>D</td><td>N</td><td>T</td><td>S</td><td>L</td><td>D</td><td>D</td><td>F</td><td>H</td><td>V</td><td>N</td><td>G</td></tr><tr><td>1201</td><td>gga</td><td>gaa</td><td>ctg</td><td>att</td><td>ctt</td><td>atc</td><td>cat</td><td>caa</td><td>aat</td><td>cct</td><td>ggt</td><td>gaa</td><td>ttc</td><td>tgt</td><td>gtc</td><td>ctt</td><td>tga</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>401</td><td>G</td><td>E</td><td>L</td><td>I</td><td>L</td><td>I</td><td>H</td><td>Q</td><td>N</td><td>P</td><td>G</td><td>E</td><td>F</td><td>C</td><td>V</td><td>L</td><td>-</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	841	gaf	aaa	gaa	tfg	gta	tca	cat	cgg	tat	cct	cga	att	caa	agt	atc	aaa	gta	caa	ttt	acc	281	D	K	E	L	V	S	H	R	Y	P	R	I	Q	S	I	K	V	Q	F	T	901	gaa	tat	aag	aag	gag	aaa	ggt	ttc	atc	ctc	act	tcc	caa	aag	gag	gat	gaa	atc	atg	aag	301	E	Y	K	K	E	K	G	F	I	L	T	S	Q	K	E	D	E	I	M	K	961	gtg	cag	aac	aac	tca	gtc	atc	atc	aac	tgt	gat	ggg	ttt	tat	ctc	atc	tcc	ctg	aag	ggc	321	V	Q	N	N	S	V	I	I	N	C	D	G	F	Y	L	I	S	L	K	G	1021	tac	ttc	tcc	cag	gaa	gtc	aac	att	agc	ctt	cat	tac	cag	aag	gat	gag	gag	ccc	ctc	ttc	341	Y	F	S	Q	E	V	N	I	S	L	H	Y	Q	K	D	E	E	P	L	F	1081	caa	ctg	aag	aag	gtc	agg	tct	gtc	aac	tcc	ttg	atg	gtg	gcc	tct	ctg	act	tac	aaa	gac	361	Q	L	K	K	V	R	S	V	N	S	L	M	V	A	S	L	T	Y	K	D	1141	aaa	gtc	tac	ttg	aat	gtg	acc	act	gac	aat	acc	tcc	ctg	gat	gac	ttc	cat	gtg	aat	ggc	381	K	V	Y	L	N	V	T	T	D	N	T	S	L	D	D	F	H	V	N	G	1201	gga	gaa	ctg	att	ctt	atc	cat	caa	aat	cct	ggt	gaa	ttc	tgt	gtc	ctt	tga				401	G	E	L	I	L	I	H	Q	N	P	G	E	F	C	V	L	-			
841	gaf	aaa	gaa	tfg	gta	tca	cat	cgg	tat	cct	cga	att	caa	agt	atc	aaa	gta	caa	ttt	acc																																																																																																																																																																																																																																																																																			
281	D	K	E	L	V	S	H	R	Y	P	R	I	Q	S	I	K	V	Q	F	T																																																																																																																																																																																																																																																																																			
901	gaa	tat	aag	aag	gag	aaa	ggt	ttc	atc	ctc	act	tcc	caa	aag	gag	gat	gaa	atc	atg	aag																																																																																																																																																																																																																																																																																			
301	E	Y	K	K	E	K	G	F	I	L	T	S	Q	K	E	D	E	I	M	K																																																																																																																																																																																																																																																																																			
961	gtg	cag	aac	aac	tca	gtc	atc	atc	aac	tgt	gat	ggg	ttt	tat	ctc	atc	tcc	ctg	aag	ggc																																																																																																																																																																																																																																																																																			
321	V	Q	N	N	S	V	I	I	N	C	D	G	F	Y	L	I	S	L	K	G																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1021	tac	ttc	tcc	cag	gaa	gtc	aac	att	agc	ctt	cat	tac	cag	aag	gat	gag	gag	ccc	ctc	ttc																																																																																																																																																																																																																																																																																			
341	Y	F	S	Q	E	V	N	I	S	L	H	Y	Q	K	D	E	E	P	L	F																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1081	caa	ctg	aag	aag	gtc	agg	tct	gtc	aac	tcc	ttg	atg	gtg	gcc	tct	ctg	act	tac	aaa	gac																																																																																																																																																																																																																																																																																			
361	Q	L	K	K	V	R	S	V	N	S	L	M	V	A	S	L	T	Y	K	D																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1141	aaa	gtc	tac	ttg	aat	gtg	acc	act	gac	aat	acc	tcc	ctg	gat	gac	ttc	cat	gtg	aat	ggc																																																																																																																																																																																																																																																																																			
381	K	V	Y	L	N	V	T	T	D	N	T	S	L	D	D	F	H	V	N	G																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1201	gga	gaa	ctg	att	ctt	atc	cat	caa	aat	cct	ggt	gaa	ttc	tgt	gtc	ctt	tga																																																																																																																																																																																																																																																																																						
401	G	E	L	I	L	I	H	Q	N	P	G	E	F	C	V	L	-																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	(Anexo 8.3.5)																																																																																																																																																																																																																																																																																																						

¹Wyzgol, A. (2012). Generierung und Charakterisierung rekombinanter TNF-Liganden. Recuperado desde: https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/6444/file/Dissertation_Agnes_Wyzgol.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

(b) un resto capaz de unirse específicamente a Proteína de Activación de Fibroblasto (FAP), el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende un dominio VH (una CDR-H1 seleccionada entre SEQ ID NO:68 y SEQ ID NO:69, una CDR-H2 seleccionada entre SEQ ID NO:70 y SEQ ID NO:71, y una CDR-H3 seleccionada de SEQ ID NO:72 y SEQ ID NO:73) y un dominio VL (una CDR-L1 seleccionada entre SEQ ID NO:74 y SEQ ID NO:75, una CDR-L2 seleccionada entre SEQ ID NO:76 y SEQ ID NO:77, y una CDR-L3 seleccionada entre SEQ ID NO:78 y SEQ ID NO:79).	antiFAP: nt 58-801; aa 20-267 <table><tr><td>1</td><td>atg</td><td>gac</td><td>tgg</td><td>acc</td><td>tgg</td><td>cgc</td><td>gtg</td><td>ttt</td><td>tgc</td><td>ctg</td><td>ctc</td><td>gcc</td><td>gtg</td><td>gct</td><td>cct</td><td>ggg</td><td>gcc</td><td>cac</td><td>agc</td><td><u>cag</u></td></tr><tr><td>1</td><td>M</td><td>D</td><td>W</td><td>T</td><td>W</td><td>R</td><td>V</td><td>F</td><td>C</td><td>L</td><td>L</td><td>A</td><td>V</td><td>A</td><td>P</td><td>G</td><td>A</td><td>H</td><td>S</td><td>Q</td></tr><tr><td>61</td><td><u>gta</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>gtg</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>tct</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>atg</u></td><td><u>gta</u></td><td><u>gag</u></td><td><u>cct</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>ctt</u></td><td><u>aga</u></td><td><u>ctc</u></td><td><u>tcc</u></td></tr><tr><td>21</td><td>V</td><td>Q</td><td>L</td><td>V</td><td>Q</td><td>S</td><td>G</td><td>G</td><td>G</td><td>M</td><td>V</td><td>E</td><td>P</td><td>G</td><td>G</td><td>S</td><td>L</td><td>R</td><td>L</td><td>S</td></tr><tr><td>121</td><td><u>tgt</u></td><td><u>gca</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>tct</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>ttc</u></td><td><u>act</u></td><td><u>ttc</u></td><td><u>agt</u></td><td><u>aat</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>tgg</u></td><td><u>atg</u></td><td><u>agc</u></td><td><u>tgg</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>cgc</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>gct</u></td><td><u>cca</u></td></tr><tr><td>41</td><td>C</td><td>A</td><td>A</td><td>S</td><td>G</td><td>F</td><td>T</td><td>F</td><td>S</td><td>N</td><td>A</td><td>W</td><td>M</td><td>S</td><td>W</td><td>V</td><td>R</td><td>Q</td><td>A</td><td>P</td></tr><tr><td>181</td><td><u>ggg</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>gag</u></td><td><u>tgg</u></td><td><u>gtt</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>cgt</u></td><td><u>ata</u></td><td><u>aaa</u></td><td><u>agc</u></td><td><u>aaa</u></td><td><u>gct</u></td><td><u>ggt</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>aca</u></td><td><u>gca</u></td><td><u>gag</u></td></tr><tr><td>61</td><td>G</td><td>K</td><td>G</td><td>L</td><td>E</td><td>W</td><td>V</td><td>G</td><td>R</td><td>I</td><td>K</td><td>S</td><td>K</td><td>A</td><td>G</td><td>G</td><td>T</td><td>A</td><td>G</td><td>E</td></tr><tr><td>241</td><td><u>tac</u></td><td><u>gct</u></td><td><u>gca</u></td><td><u>ccc</u></td><td><u>gtg</u></td><td><u>aaa</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>aga</u></td><td><u>ttc</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>atc</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>aga</u></td><td><u>gat</u></td><td><u>gat</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>caa</u></td><td><u>aac</u></td><td><u>acg</u></td><td><u>ctg</u></td></tr><tr><td>81</td><td>Y</td><td>A</td><td>A</td><td>P</td><td>V</td><td>K</td><td>G</td><td>R</td><td>F</td><td>T</td><td>I</td><td>S</td><td>R</td><td>D</td><td>D</td><td>S</td><td>Q</td><td>N</td><td>T</td><td>L</td></tr><tr><td>301</td><td><u>tat</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>caa</u></td><td><u>atg</u></td><td><u>aac</u></td><td><u>agc</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>aaa</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>gac</u></td><td><u>gac</u></td><td><u>aca</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>gtg</u></td><td><u>tat</u></td><td><u>tac</u></td><td><u>tgt</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>aca</u></td><td><u>cat</u></td></tr><tr><td>101</td><td>Y</td><td>L</td><td>Q</td><td>M</td><td>N</td><td>S</td><td>L</td><td>K</td><td>T</td><td>D</td><td>D</td><td>T</td><td>A</td><td>V</td><td>Y</td><td>Y</td><td>C</td><td>T</td><td>T</td><td>H</td></tr><tr><td>361</td><td><u>gtc</u></td><td><u>tac</u></td><td><u>ggt</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>ccc</u></td><td><u>cgg</u></td><td><u>aac</u></td><td><u>tgg</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>tcc</u></td></tr><tr><td>121</td><td>V</td><td>Y</td><td>G</td><td>A</td><td>P</td><td>R</td><td>N</td><td>W</td><td>G</td><td>Q</td><td>G</td><td>S</td><td>L</td><td>V</td><td>T</td><td>V</td><td>S</td><td>S</td><td>A</td><td>S</td></tr><tr><td>421</td><td><u>acc</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>cca</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>ctt</u></td><td><u>gaa</u></td><td><u>gaa</u></td><td><u>ggt</u></td><td><u>gaa</u></td><td><u>ttt</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>gaa</u></td><td><u>gca</u></td><td><u>cgc</u></td><td><u>gta</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>tct</u></td><td><u>gtg</u></td><td><u>ttg</u></td></tr><tr><td>141</td><td>T</td><td>K</td><td>G</td><td>P</td><td>K</td><td>L</td><td>E</td><td>E</td><td>G</td><td>E</td><td>F</td><td>S</td><td>E</td><td>A</td><td>R</td><td>V</td><td>Q</td><td>S</td><td>V</td><td>L</td></tr><tr><td>481</td><td><u>act</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>ccg</u></td><td><u>ccc</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>gtg</u></td><td><u>tct</u></td><td><u>gcg</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>cca</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>atc</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>tgc</u></td><td><u>tct</u></td><td><u>gga</u></td></tr><tr><td>161</td><td>T</td><td>Q</td><td>P</td><td>P</td><td>S</td><td>V</td><td>S</td><td>A</td><td>A</td><td>P</td><td>G</td><td>Q</td><td>K</td><td>V</td><td>T</td><td>I</td><td>S</td><td>C</td><td>S</td><td>G</td></tr><tr><td>541</td><td><u>agc</u></td><td><u>agc</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>aac</u></td><td><u>att</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>aat</u></td><td><u>aat</u></td><td><u>tat</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>tgg</u></td><td><u>tac</u></td><td><u>gtt</u></td><td><u>caa</u></td><td><u>ctc</u></td><td><u>cca</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>aca</u></td><td><u>gcc</u></td></tr><tr><td>181</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>N</td><td>I</td><td>G</td><td>N</td><td>N</td><td>Y</td><td>V</td><td>S</td><td>W</td><td>Y</td><td>V</td><td>Q</td><td>L</td><td>P</td><td>G</td><td>T</td><td>A</td></tr><tr><td>601</td><td><u>ccc</u></td><td><u>aaa</u></td><td><u>ctc</u></td><td><u>ctc</u></td><td><u>att</u></td><td><u>tat</u></td><td><u>gac</u></td><td><u>aat</u></td><td><u>aat</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>cga</u></td><td><u>ttc</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>gtt</u></td><td><u>cct</u></td><td><u>gac</u></td><td><u>cga</u></td><td><u>ttc</u></td><td><u>tct</u></td></tr><tr><td>201</td><td>P</td><td>K</td><td>L</td><td>L</td><td>I</td><td>Y</td><td>D</td><td>N</td><td>N</td><td>K</td><td>R</td><td>F</td><td>S</td><td>G</td><td>V</td><td>P</td><td>D</td><td>R</td><td>F</td><td>S</td></tr><tr><td>661</td><td><u>ggc</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>tct</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>acg</u></td><td><u>tca</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>atc</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>ctc</u></td><td><u>cag</u></td><td><u>act</u></td><td><u>ggg</u></td><td><u>gac</u></td><td><u>gag</u></td></tr><tr><td>221</td><td>G</td><td>S</td><td>K</td><td>S</td><td>G</td><td>T</td><td>S</td><td>A</td><td>T</td><td>L</td><td>G</td><td>I</td><td>T</td><td>G</td><td>L</td><td>Q</td><td>T</td><td>G</td><td>D</td><td>E</td></tr><tr><td>721</td><td><u>gcc</u></td><td><u>gat</u></td><td><u>tat</u></td><td><u>tac</u></td><td><u>tgc</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>gca</u></td><td><u>tgg</u></td><td><u>gat</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>agc</u></td><td><u>ctg</u></td><td><u>cgt</u></td><td><u>gaa</u></td><td><u>gcg</u></td><td><u>gta</u></td><td><u>ttc</u></td><td><u>ggc</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>ggg</u></td></tr><tr><td>241</td><td>A</td><td>D</td><td>Y</td><td>Y</td><td>C</td><td>G</td><td>A</td><td>W</td><td>D</td><td>G</td><td>S</td><td>L</td><td>R</td><td>E</td><td>A</td><td>V</td><td>F</td><td>G</td><td>G</td><td>G</td></tr><tr><td>781</td><td><u>acc</u></td><td><u>aag</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>acc</u></td><td><u>gtc</u></td><td><u>cta</u></td><td><u>ggt</u></td><td><u>gcg</u></td><td><u>gcc</u></td><td><u>gca</u></td><td><u>gga</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>aga</u></td><td><u>tcc</u></td><td><u>gat</u></td><td><u>tac</u></td><td><u>aaa</u></td><td><u>gac</u></td><td><u>gat</u></td><td><u>gac</u></td></tr><tr><td>261</td><td>T</td><td>K</td><td>V</td><td>T</td><td>V</td><td>L</td><td>G</td><td>A</td><td>A</td><td>A</td><td>G</td><td>S</td><td>R</td><td>S</td><td>D</td><td>Y</td><td>K</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td></tr></table> (Anexo 8.3.5)	1	atg	gac	tgg	acc	tgg	cgc	gtg	ttt	tgc	ctg	ctc	gcc	gtg	gct	cct	ggg	gcc	cac	agc	<u>cag</u>	1	M	D	W	T	W	R	V	F	C	L	L	A	V	A	P	G	A	H	S	Q	61	<u>gta</u>	<u>cag</u>	<u>ctg</u>	<u>gtg</u>	<u>cag</u>	<u>tct</u>	<u>ggg</u>	<u>gga</u>	<u>ggc</u>	<u>atg</u>	<u>gta</u>	<u>gag</u>	<u>cct</u>	<u>ggg</u>	<u>ggg</u>	<u>tcc</u>	<u>ctt</u>	<u>aga</u>	<u>ctc</u>	<u>tcc</u>	21	V	Q	L	V	Q	S	G	G	G	M	V	E	P	G	G	S	L	R	L	S	121	<u>tgt</u>	<u>gca</u>	<u>gcc</u>	<u>tct</u>	<u>gga</u>	<u>ttc</u>	<u>act</u>	<u>ttc</u>	<u>agt</u>	<u>aat</u>	<u>gcc</u>	<u>tgg</u>	<u>atg</u>	<u>agc</u>	<u>tgg</u>	<u>gtc</u>	<u>cgc</u>	<u>cag</u>	<u>gct</u>	<u>cca</u>	41	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	S	W	V	R	Q	A	P	181	<u>ggg</u>	<u>aag</u>	<u>ggg</u>	<u>ctg</u>	<u>gag</u>	<u>tgg</u>	<u>gtt</u>	<u>ggc</u>	<u>cgt</u>	<u>ata</u>	<u>aaa</u>	<u>agc</u>	<u>aaa</u>	<u>gct</u>	<u>ggt</u>	<u>ggg</u>	<u>aca</u>	<u>gca</u>	<u>gag</u>	61	G	K	G	L	E	W	V	G	R	I	K	S	K	A	G	G	T	A	G	E	241	<u>tac</u>	<u>gct</u>	<u>gca</u>	<u>ccc</u>	<u>gtg</u>	<u>aaa</u>	<u>ggc</u>	<u>aga</u>	<u>ttc</u>	<u>acc</u>	<u>atc</u>	<u>tca</u>	<u>aga</u>	<u>gat</u>	<u>gat</u>	<u>tca</u>	<u>caa</u>	<u>aac</u>	<u>acg</u>	<u>ctg</u>	81	Y	A	A	P	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	Q	N	T	L	301	<u>tat</u>	<u>ctg</u>	<u>caa</u>	<u>atg</u>	<u>aac</u>	<u>agc</u>	<u>ctg</u>	<u>aaa</u>	<u>acc</u>	<u>gac</u>	<u>gac</u>	<u>aca</u>	<u>gcc</u>	<u>gtg</u>	<u>tat</u>	<u>tac</u>	<u>tgt</u>	<u>acc</u>	<u>aca</u>	<u>cat</u>	101	Y	L	Q	M	N	S	L	K	T	D	D	T	A	V	Y	Y	C	T	T	H	361	<u>gtc</u>	<u>tac</u>	<u>ggt</u>	<u>gcc</u>	<u>ccc</u>	<u>cgg</u>	<u>aac</u>	<u>tgg</u>	<u>ggc</u>	<u>cag</u>	<u>gga</u>	<u>tcc</u>	<u>ctg</u>	<u>gtc</u>	<u>acc</u>	<u>gtc</u>	<u>tcc</u>	<u>tca</u>	<u>gcc</u>	<u>tcc</u>	121	V	Y	G	A	P	R	N	W	G	Q	G	S	L	V	T	V	S	S	A	S	421	<u>acc</u>	<u>aag</u>	<u>ggc</u>	<u>cca</u>	<u>aag</u>	<u>ctt</u>	<u>gaa</u>	<u>gaa</u>	<u>ggt</u>	<u>gaa</u>	<u>ttt</u>	<u>tca</u>	<u>gaa</u>	<u>gca</u>	<u>cgc</u>	<u>gta</u>	<u>cag</u>	<u>tct</u>	<u>gtg</u>	<u>ttg</u>	141	T	K	G	P	K	L	E	E	G	E	F	S	E	A	R	V	Q	S	V	L	481	<u>act</u>	<u>cag</u>	<u>ccg</u>	<u>ccc</u>	<u>tca</u>	<u>gtg</u>	<u>tct</u>	<u>gcg</u>	<u>gcc</u>	<u>cca</u>	<u>gga</u>	<u>cag</u>	<u>aag</u>	<u>gtc</u>	<u>acc</u>	<u>atc</u>	<u>tcc</u>	<u>tgc</u>	<u>tct</u>	<u>gga</u>	161	T	Q	P	P	S	V	S	A	A	P	G	Q	K	V	T	I	S	C	S	G	541	<u>agc</u>	<u>agc</u>	<u>tcc</u>	<u>aac</u>	<u>att</u>	<u>gga</u>	<u>aat</u>	<u>aat</u>	<u>tat</u>	<u>gtc</u>	<u>tcc</u>	<u>tgg</u>	<u>tac</u>	<u>gtt</u>	<u>caa</u>	<u>ctc</u>	<u>cca</u>	<u>gga</u>	<u>aca</u>	<u>gcc</u>	181	S	S	S	N	I	G	N	N	Y	V	S	W	Y	V	Q	L	P	G	T	A	601	<u>ccc</u>	<u>aaa</u>	<u>ctc</u>	<u>ctc</u>	<u>att</u>	<u>tat</u>	<u>gac</u>	<u>aat</u>	<u>aat</u>	<u>aag</u>	<u>cga</u>	<u>ttc</u>	<u>tca</u>	<u>gga</u>	<u>gtt</u>	<u>cct</u>	<u>gac</u>	<u>cga</u>	<u>ttc</u>	<u>tct</u>	201	P	K	L	L	I	Y	D	N	N	K	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	661	<u>ggc</u>	<u>tcc</u>	<u>aag</u>	<u>tct</u>	<u>ggc</u>	<u>acg</u>	<u>tca</u>	<u>gcc</u>	<u>acc</u>	<u>ctg</u>	<u>ggc</u>	<u>atc</u>	<u>acc</u>	<u>ggg</u>	<u>ctc</u>	<u>cag</u>	<u>act</u>	<u>ggg</u>	<u>gac</u>	<u>gag</u>	221	G	S	K	S	G	T	S	A	T	L	G	I	T	G	L	Q	T	G	D	E	721	<u>gcc</u>	<u>gat</u>	<u>tat</u>	<u>tac</u>	<u>tgc</u>	<u>gga</u>	<u>gca</u>	<u>tgg</u>	<u>gat</u>	<u>ggc</u>	<u>agc</u>	<u>ctg</u>	<u>cgt</u>	<u>gaa</u>	<u>gcg</u>	<u>gta</u>	<u>ttc</u>	<u>ggc</u>	<u>gga</u>	<u>ggg</u>	241	A	D	Y	Y	C	G	A	W	D	G	S	L	R	E	A	V	F	G	G	G	781	<u>acc</u>	<u>aag</u>	<u>gtc</u>	<u>acc</u>	<u>gtc</u>	<u>cta</u>	<u>ggt</u>	<u>gcg</u>	<u>gcc</u>	<u>gca</u>	<u>gga</u>	<u>tcc</u>	<u>aga</u>	<u>tcc</u>	<u>gat</u>	<u>tac</u>	<u>aaa</u>	<u>gac</u>	<u>gat</u>	<u>gac</u>	261	T	K	V	T	V	L	G	A	A	A	G	S	R	S	D	Y	K	D	D	D
1	atg	gac	tgg	acc	tgg	cgc	gtg	ttt	tgc	ctg	ctc	gcc	gtg	gct	cct	ggg	gcc	cac	agc	<u>cag</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
1	M	D	W	T	W	R	V	F	C	L	L	A	V	A	P	G	A	H	S	Q																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
61	<u>gta</u>	<u>cag</u>	<u>ctg</u>	<u>gtg</u>	<u>cag</u>	<u>tct</u>	<u>ggg</u>	<u>gga</u>	<u>ggc</u>	<u>atg</u>	<u>gta</u>	<u>gag</u>	<u>cct</u>	<u>ggg</u>	<u>ggg</u>	<u>tcc</u>	<u>ctt</u>	<u>aga</u>	<u>ctc</u>	<u>tcc</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
21	V	Q	L	V	Q	S	G	G	G	M	V	E	P	G	G	S	L	R	L	S																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
121	<u>tgt</u>	<u>gca</u>	<u>gcc</u>	<u>tct</u>	<u>gga</u>	<u>ttc</u>	<u>act</u>	<u>ttc</u>	<u>agt</u>	<u>aat</u>	<u>gcc</u>	<u>tgg</u>	<u>atg</u>	<u>agc</u>	<u>tgg</u>	<u>gtc</u>	<u>cgc</u>	<u>cag</u>	<u>gct</u>	<u>cca</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
41	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	S	W	V	R	Q	A	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
181	<u>ggg</u>	<u>aag</u>	<u>ggg</u>	<u>ctg</u>	<u>gag</u>	<u>tgg</u>	<u>gtt</u>	<u>ggc</u>	<u>cgt</u>	<u>ata</u>	<u>aaa</u>	<u>agc</u>	<u>aaa</u>	<u>gct</u>	<u>ggt</u>	<u>ggg</u>	<u>aca</u>	<u>gca</u>	<u>gag</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
61	G	K	G	L	E	W	V	G	R	I	K	S	K	A	G	G	T	A	G	E																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
241	<u>tac</u>	<u>gct</u>	<u>gca</u>	<u>ccc</u>	<u>gtg</u>	<u>aaa</u>	<u>ggc</u>	<u>aga</u>	<u>ttc</u>	<u>acc</u>	<u>atc</u>	<u>tca</u>	<u>aga</u>	<u>gat</u>	<u>gat</u>	<u>tca</u>	<u>caa</u>	<u>aac</u>	<u>acg</u>	<u>ctg</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
81	Y	A	A	P	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	Q	N	T	L																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
301	<u>tat</u>	<u>ctg</u>	<u>caa</u>	<u>atg</u>	<u>aac</u>	<u>agc</u>	<u>ctg</u>	<u>aaa</u>	<u>acc</u>	<u>gac</u>	<u>gac</u>	<u>aca</u>	<u>gcc</u>	<u>gtg</u>	<u>tat</u>	<u>tac</u>	<u>tgt</u>	<u>acc</u>	<u>aca</u>	<u>cat</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
101	Y	L	Q	M	N	S	L	K	T	D	D	T	A	V	Y	Y	C	T	T	H																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
361	<u>gtc</u>	<u>tac</u>	<u>ggt</u>	<u>gcc</u>	<u>ccc</u>	<u>cgg</u>	<u>aac</u>	<u>tgg</u>	<u>ggc</u>	<u>cag</u>	<u>gga</u>	<u>tcc</u>	<u>ctg</u>	<u>gtc</u>	<u>acc</u>	<u>gtc</u>	<u>tcc</u>	<u>tca</u>	<u>gcc</u>	<u>tcc</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
121	V	Y	G	A	P	R	N	W	G	Q	G	S	L	V	T	V	S	S	A	S																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
421	<u>acc</u>	<u>aag</u>	<u>ggc</u>	<u>cca</u>	<u>aag</u>	<u>ctt</u>	<u>gaa</u>	<u>gaa</u>	<u>ggt</u>	<u>gaa</u>	<u>ttt</u>	<u>tca</u>	<u>gaa</u>	<u>gca</u>	<u>cgc</u>	<u>gta</u>	<u>cag</u>	<u>tct</u>	<u>gtg</u>	<u>ttg</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
141	T	K	G	P	K	L	E	E	G	E	F	S	E	A	R	V	Q	S	V	L																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
481	<u>act</u>	<u>cag</u>	<u>ccg</u>	<u>ccc</u>	<u>tca</u>	<u>gtg</u>	<u>tct</u>	<u>gcg</u>	<u>gcc</u>	<u>cca</u>	<u>gga</u>	<u>cag</u>	<u>aag</u>	<u>gtc</u>	<u>acc</u>	<u>atc</u>	<u>tcc</u>	<u>tgc</u>	<u>tct</u>	<u>gga</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
161	T	Q	P	P	S	V	S	A	A	P	G	Q	K	V	T	I	S	C	S	G																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
541	<u>agc</u>	<u>agc</u>	<u>tcc</u>	<u>aac</u>	<u>att</u>	<u>gga</u>	<u>aat</u>	<u>aat</u>	<u>tat</u>	<u>gtc</u>	<u>tcc</u>	<u>tgg</u>	<u>tac</u>	<u>gtt</u>	<u>caa</u>	<u>ctc</u>	<u>cca</u>	<u>gga</u>	<u>aca</u>	<u>gcc</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
181	S	S	S	N	I	G	N	N	Y	V	S	W	Y	V	Q	L	P	G	T	A																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
601	<u>ccc</u>	<u>aaa</u>	<u>ctc</u>	<u>ctc</u>	<u>att</u>	<u>tat</u>	<u>gac</u>	<u>aat</u>	<u>aat</u>	<u>aag</u>	<u>cga</u>	<u>ttc</u>	<u>tca</u>	<u>gga</u>	<u>gtt</u>	<u>cct</u>	<u>gac</u>	<u>cga</u>	<u>ttc</u>	<u>tct</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
201	P	K	L	L	I	Y	D	N	N	K	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
661	<u>ggc</u>	<u>tcc</u>	<u>aag</u>	<u>tct</u>	<u>ggc</u>	<u>acg</u>	<u>tca</u>	<u>gcc</u>	<u>acc</u>	<u>ctg</u>	<u>ggc</u>	<u>atc</u>	<u>acc</u>	<u>ggg</u>	<u>ctc</u>	<u>cag</u>	<u>act</u>	<u>ggg</u>	<u>gac</u>	<u>gag</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
221	G	S	K	S	G	T	S	A	T	L	G	I	T	G	L	Q	T	G	D	E																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
721	<u>gcc</u>	<u>gat</u>	<u>tat</u>	<u>tac</u>	<u>tgc</u>	<u>gga</u>	<u>gca</u>	<u>tgg</u>	<u>gat</u>	<u>ggc</u>	<u>agc</u>	<u>ctg</u>	<u>cgt</u>	<u>gaa</u>	<u>gcg</u>	<u>gta</u>	<u>ttc</u>	<u>ggc</u>	<u>gga</u>	<u>ggg</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
241	A	D	Y	Y	C	G	A	W	D	G	S	L	R	E	A	V	F	G	G	G																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
781	<u>acc</u>	<u>aag</u>	<u>gtc</u>	<u>acc</u>	<u>gtc</u>	<u>cta</u>	<u>ggt</u>	<u>gcg</u>	<u>gcc</u>	<u>gca</u>	<u>gga</u>	<u>tcc</u>	<u>aga</u>	<u>tcc</u>	<u>gat</u>	<u>tac</u>	<u>aaa</u>	<u>gac</u>	<u>gat</u>	<u>gac</u>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
261	T	K	V	T	V	L	G	A	A	A	G	S	R	S	D	Y	K	D	D	D																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
(c) un dominio Fc.	Dominio Fc de IgG1: nt 52-729; aa 18-243. (Anexo 8.3.4)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos biespecíficos de unión a OX40 y FAP (Resumen) para mejorar la actividad del receptor de TNF de ligandos de señalización conjunta en células T (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en la secuencia de aminoácidos.

No se evidencia un efecto asociado por presentar una secuencia de aminoácidos diferente a la de D1, ya que este documento divulga que los anticuerpos antiOX40 mejoran el efecto de inducción de IL8, activando con mejor efectividad el receptor de TNF cuando son biespecíficos, uniéndose tanto a OX40 como a FAP (Resumen, líneas 20 a 22).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico antiOX40-anti FAP conocido en D1 con el fin de obtener uno alternativo?

Sin embargo, una diferente secuencia de aminoácidos para obtener el anticuerpo antiOX40 con mejor efecto mediante la actividad del receptor de TNF en células T, ya está divulgado en el mismo documento D1 que se refiere a que el ligando no activo o poco activo OX40L resulta más activo mediante la oligomerización secundaria, por hexamerización del dominio Fc e inmovilización en la superficie celular (Resumen, líneas 18 a 25).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una secuencia de aminoácidos diferente con un dominio Fc de IgG1 del documento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

D1, en la secuencia del anexo 8.3.5 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 y 20 a 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

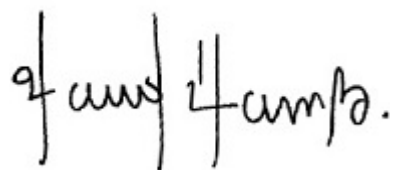
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Wyzgol, A.	1 a 12 y 20 a 23	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000710		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. (Eliminar toda la fila para solicitudes nacionales) PCT/EP2016/073185		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 29 de septiembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 02/10/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	24 y 25	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 23					
Palabras clave utilizadas				- SEQ ID Nos. 2 a 38 y 68 a 83. - OX40 - OX40 AND FAP - FAP AND TNF - FAP AND TNF AND PD<20151002 - OX40 AND FAP AND TNF AND PD<20151002 - OX40 AND CANCER AND BSPECIFIC AND PD<20151002					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, C07K 16/40, C07K 16/30				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
ISA/EPO	Hinner M, <i>et al.</i>	18/09/2015	Ninguna	Ninguna			A		
	Wyzgol, A.	01/01/2012	1 a 12	Tabla 1, Anexos 8.3.5 y 8.3.4			X		
	Guo Z	27/02/2014	Ninguna	Ninguna			A		
	Linch S, <i>et al.</i>	01/03/2014	Ninguna	Ninguna			A		
	WO2013/092001	27/06/2013	Ninguna	Ninguna			A		
	Reusch U, <i>et al.</i>	26/03/2014	Ninguna	Ninguna			A		
	Sforzini S, <i>et al</i>	09/02/1998	Ninguna	Ninguna			A		
	Renner C, <i>et al.</i>	06/05/1994	Ninguna	Ninguna			A		
STN	Voo K, <i>et al.</i>	06/09/2013	Ninguna	Ninguna			A		
	WO2014116846	31/07/2014	Ninguna	Ninguna			A		
	WO2005092927	06/10/2005	Ninguna	Ninguna			A		
	CA2365636	05/06/2003	Ninguna	Ninguna			A		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Hinner M, <i>et al.</i> (18/09/2015). Costimulatory T cell engagement via a novel bispecific anti-CD137 /anti-HER2 protein. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 3(Suppl 2):p.187. Wyzgol, A. (01/01/2012). Generierung und Charakterisierung rekombinanter TNF-Liganden. Recuperado desde: https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/6444/file/Dissertation_Agnes_Wyzgol.pdf							

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2319 de 8 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000710

O	Guo Z <i>et al.</i> (27/02/2014). PD-1 Blockade and OX40 Triggering Synergistically Protects against Tumor Growth in a Murine Model of Ovarian Cancer. <i>PLOS ONE</i> . 9 (2). p. e89350.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Linch S, <i>et al.</i> (01/03/2014). Combined OX40 ligation plus CTLA-4 blockade More than the sum of its parts. <i>Onc Immunology</i> 3, p. e28245.
	Reusch U, <i>et al.</i> (26/03/2014). A novel tetravalent bispecific TandAb (CD30/CD16A) efficiently recruits NK cells for the lysis of CD30+ tumor cells. <i>Landes Bioscience</i> 6 (3). Pp. 728–739.
	Sforzini S, <i>et al.</i> (09/02/1998). Targeting of saporin to Hodgkin’s lymphoma cells by anti-CD30 and anti-CD25 bispecific antibodies. <i>British Journal of Haematology</i> 102, pp.1061–1068.
	Renner C, <i>et al.</i> (06/05/1994). Cure of Xenografted Human Tumors by Bispecific Monoclonal Antibodies and Human TCells. <i>American Association for the advancement of Science</i> 264, pp. 833-835.
	Voo K, <i>et al.</i> (06/09/2013). Antibodies Targeting Human OX40 Expand Effector T Cells and Block Inducible and Natural Regulatory T Cell Function. <i>J Immunol.</i> 191, pp. 3641-3650.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 08/04/2019	
Examinador: Katherinne Manrique Perico	