

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 2 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0015172, por BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA DLL3-CD3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/064942 del 7 de junio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 913 el 21 de diciembre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 15893 de 28 de septiembre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0015172 el 9 de febrero de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 24 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que respecto a las objeciones realizadas mediante el Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023, las reivindicaciones 1 a 24 incluidas en el radicado N° NC2020/0015172 el 9 de febrero de 2024 superan las objeciones por Artículo 30 de la Decisión 486 por falta de concisión y sustento porque, se han eliminado las reivindicaciones referentes a la misma materia y, se ha restringido a proteínas de fijación multiespecíficas DLL3/CD3 que cuentan con sustento en la descripción. Asimismo, se observa que se supera la objeción realizada por el Artículo 25 de la Decisión 486 respecto a la falta de unidad de invención, dado que, se ha restringido el capítulo reivindicatorio al grupo inventivo 3 descrito en el Oficio N° 15893.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 24 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0015172 el 9 de febrero de 2024, cumplen los requisitos previstos anteriormente, toda vez que se refieren a proteínas de fijación multiespecíficas con un brazo de fijación a DLL3 en la superficie celular de células tumorales y un brazo de fijación a CD3 en linfocitos

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

T, que difiere de la información del estado de la técnica más cercano, WO2017021349, en que comprende secuencias de aminoácidos específicas para las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) para el brazo de fijación a DLL3 y el brazo de fijación a CD3.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos: (i) las proteínas de fijación multiespecíficas DLL3/CD3, denominadas DLL3#3/CD#1, DLL3#3/CD#2 y DLL3#3/CD#3, presentan afinidades de unión a subunidades DLL3 humana recombinante de 75 pM, 120 pM y 116 pM respectivamente, y afinidades de unión a CD3 ϵ y humana recombinante de 2 nM, 7 nM y 4 nM (Págs. 147 a 150, Tablas 2A y 2B, Ejs. 4A y 4B); (ii) las proteínas se unen al subdominio que comprende el péptido próximo a la membrana del dominio extracelular de DLL3 (Págs. 154 y 155, Ej. 6, Fig. 3A); (iii) las proteínas no presentan reactividad cruzada con DLL1 y DLL4 humana (Pág. 156, Ej. 8, Fig. 5); (iv) las proteínas se fijan a líneas celulares de SCLC (SHP77) y linfocitos T (Págs. 156 a 158, Ej. 9, Fig. 6H); (v) en un ensayo de citotoxicidad las proteínas de fijación DLL3/CD3 redirigen linfocitos T no estimulados a células SHP77 como diana (Págs. 158 a 160, Ejs. 10A y 10B, Figs. 7A y 7H); y, (vi) las proteínas inducen una regresión tumoral en un modelo de xenoinjerto humano en un ratón reconstituido con linfocitos T humanos (Págs. 162 a 164, Ej. 13, Fig. 10).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 24 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015172 el 9 de febrero de 2024, solicitó la modificación del título a: “PROTEÍNAS DE UNIÓN A DLL3/CD3 PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER”, la cual no se acepta porque se hace referencia de manera explícita a materia exceptuada de patentabilidad conforme con lo dispuesto en el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA DLL3-CD3”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA DLL3-CD3”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 24 a incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0015172 el 9 de febrero de 2024, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

Dirección: BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA.

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Inventores: Susanne HIPPE, Paul ADAM, Michael DZIEGELEWSKI, Rajkumar GANESAN, Philip Nicholas GORMAN, Priyanka GUPTA, Pankaj GUPTA, Justin SCHEER y Vladimir H. VOYNOV.

Prioridades N°: 9/06/2018, EP, 18176888.8.
9/06/2018, EP, 18176889.6.
26/02/2019, EP, 19159321.9.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2019/064942

Fecha: 7 de junio de 2019.

Vigente desde: 7 de junio de 2019

Hasta: 7 de junio de 2039.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 de abril de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una proteína que comprende una primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 y una segunda unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a CD3,

en donde dicha primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 comprende CDRs de la cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDRs de la cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEQ ID NO: 17 (CDR2) y SEQ ID NO: 18 (CDR3);

y donde dicha segunda unidad de unión a antígeno que se une específicamente a CD3 se selecciona del grupo que consiste en i) a iii):

i) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3);

ii) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ ID NO: 63 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEQ ID NO: 65 (CDR2) y SEQ ID NO: 66 (CDR3); y

iii) una unidad de fijación al antígeno que comprende CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (CDR1), SEQ ID NO: 97 (CDR2) y SEQ ID NO: 98 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 (CDR1), SEQ ID NO: 100 (CDR2) y SEQ ID NO: 101 (CDR3).

2. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 comprende un primer dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y un primer dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42.

3. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha segunda unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a CD3 comprende un segundo dominio variable de la cadena liviana y un segundo dominio variable de la cadena pesada y se selecciona del grupo que consiste en i) a iii):

i) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

ii) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70; y

iii) una unidad de fijación al antígeno que comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103.

4. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde,

i) dicha primera unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a DLL3 comprende de su terminal N al C un primer dominio variable de la cadena liviana, un primer dominio constante de la cadena liviana, un primer ligador peptídico, un primer dominio variable de la cadena pesada y un primer dominio CH1 constante de la cadena pesada; y

ii) dicha segunda unidad de fijación al antígeno que se fija específicamente a CD3 comprende de su terminal N al C un segundo dominio variable de la cadena liviana, un segundo dominio constante de la cadena liviana, un segundo ligador peptídico, un segundo dominio variable de la cadena pesada y un segundo dominio CH1 constante de la cadena pesada.

5. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 4 que comprende:

i) un primer Fab de cadena sencilla que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y un segundo Fab de cadena única que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

ii) un primer Fab de cadena sencilla que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y un segundo Fab de cadena única que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; o

iii) un primer Fab monocatenario que forma una primera unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y un segundo Fab de cadena sencilla que forma una segunda unidad de fijación al antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

6. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 4 o 5, que también comprende un primer y un segundo dominio Fc, en donde dicho primer dominio Fc se une de manera covalente a dicha primera unidad de fijación al antígeno, y dicho segundo dominio Fc se une de manera covalente a dicha segunda unidad de fijación al antígeno.

7. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde,

i) dicho primer dominio Fc comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicho segundo dominio Fc comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

- ii) dicho primer dominio Fc comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W], y dicho segundo dominio Fc comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V], o
- iii) dicho segundo dominio Fc comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicho primer dominio Fc comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o
- iv) dicho segundo dominio Fc comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W], y dicho primer dominio Fc comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V];

en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

8. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde dicho primer o segundo dominio Fc también comprenden una alanina en la posición 234[L234A] y en la posición 235 [L235A], en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

9. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 8, en donde el primer dominio constante de la cadena liviana y el segundo dominio constante de la cadena liviana comprenden un dominio de kappa o lambda humana.

10. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 1 que comprende

- i) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 75, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 79, o
- ii) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 75, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 80, o
- iii) una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 75, y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105.

11. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la primera unidad de fijación al antígeno de una proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.

12. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la primera cadena de polipéptidos de la proteína de acuerdo con la Reivindicación 10.

13. Un vector de expresión que comprende una molécula del ácido nucleico de acuerdo con las Reivindicaciones 11 o 12.

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

14. Una célula huésped transfectada con el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 13.

15. Un método para fabricar una proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 que comprende

- i) cultivar la célula huésped de acuerdo con la Reivindicación 14 en condiciones que permiten la expresión de la proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10; y,
- ii) recuperar la proteína.

16. El método de acuerdo con la Reivindicación 15 que comprende además purificar o modificar o formular la proteína.

17. Una proteína de fijación multiespecífica que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3, en donde dicha primera cadena de polipéptidos comprende una primera cadena liviana, un primer ligador peptídico y una primera cadena pesada, y la segunda cadena de polipéptidos comprende una segunda cadena liviana, un segundo ligador peptídico, y una segunda cadena pesada, en donde el terminal C de dicha primera cadena liviana está ligado de manera covalente al terminal N de dicha primera cadena pesada por medio de dicho primer ligador peptídico, y en donde el terminal C de dicha segunda cadena liviana está ligado de manera covalente al terminal N de dicha segunda cadena pesada por medio de dicho segundo ligador peptídico, en donde dicha primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprenden CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (CDR1), SEQ ID NO: 14 (CDR2) y SEQ ID NO: 15 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (CDR1), SEQ ID NO: 17 (CDR2) y SEQ ID NO: 18 (CDR3);

y en donde dicha segunda cadena polipeptídica que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable de cadena liviana y un dominio variable de cadena pesada que comprenden secuencias CDR seleccionadas del grupo que consiste en i) a iii):

- i) CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (CDR1), SEQ ID NO: 56 (CDR2) y SEQ ID NO: 57 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (CDR1), SEQ ID NO: 59 (CDR2) y SEQ ID NO: 60 (CDR3);
- ii) CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (CDR1), SEQ ID NO: 62 (CDR2) y SEQ ID NO: 63 (CDR3), y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (CDR1), SEC ID NO: 65 (CDR2) y SEC ID NO: 66 (CDR3); y
- iii) CDRs de cadena liviana que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (CDR1), SEQ ID NO: 97 (CDR2) y SEQ ID NO: 98 (CDR3) y CDRs de cadena pesada que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 (CDR1), SEC ID NO: 100 (CDR2) y SEC ID NO: 101 (CDR3).

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

18. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde dicha primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 comprende un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42.

19. La proteína de acuerdo con las Reivindicaciones 17 o 18, en donde dicha segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 comprende un dominio variable de la cadena liviana y un dominio variable de la cadena pesada seleccionados del grupo que consiste en i) a iii):

i) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;

ii) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70; y

iii) un dominio variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 y un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103.

20. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 19, en donde

i) dicha primera cadena pesada comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicha segunda cadena pesada comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

ii) dicha primera cadena pesada comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W] y dicha segunda cadena pesada comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V], o

iii) dicha segunda cadena pesada comprende una tirosina (Y) en la posición 366 [T366Y], y dicha primera cadena pesada comprende una treonina (T) en la posición 407 [Y407T], o

iv) dicha segunda cadena pesada comprende un triptófano (W) en la posición 366 [T366W], y dicha primera cadena pesada comprende una serina (S) en la posición 366 [T366S], una alanina (A) en la posición 368 [L368A] y una valina (V) en la posición 407 [Y407V],

en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

21. La proteína de acuerdo con la Reivindicación 20, en donde dichas primera o segunda cadena pesada también comprenden una alanina en la posición 234[L234A] y en la posición 235 [L235A], en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

Resolución N° 20982

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

22. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde dicha primera cadena liviana y dicha segunda cadena liviana comprenden un dominio kappa o lambda humana.

23. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 22, en donde

i) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende un aminoácido de secuencia SEQ ID NO: 51, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71; o

ii) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; o

iii) dicha primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, y dicha segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

24. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 o 17 a 23; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.