

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

169 770
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-041969- -00003-0000
Fec: 2006-05-15 18:09:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

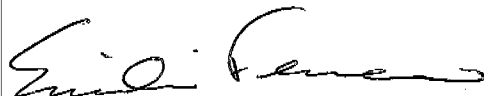
Referencia : Expediente No. 04.041.969
Asunto : Solicitud de patente para **MOLECULAS DE ANTICUERPO
CON ESPECIFICIDAD PARA RDQ PARA PREVENIR LA
INTERACCION ENTRE FCVE Y RDQ, Y EL USO METODO
PARA LA PRODUCCION DE LAS MISMAS**
Solicitante : **CELLTECH R&D LIMITED**
Publicada en : La Gaceta No. 558 Del 30 de Noviembre de 2005.

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$194.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 35582 de 28 de diciembre de 2005.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá,
Señora Jefe,

15 MAYO 2006



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 13115 841 002 0
FCC/ASG/ID-000026/WPC13115

170 171

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-041969-00003-0000
Fec: 2006-05-15 18:09:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE I/II
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 32,740
FECHA : MAYO 3 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928387	03/05/2006	36,423,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qdo 13115-891002-0

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-041969

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **558** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2005** EL TERMINO HABIL EÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **24 DE FEBRERO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ☒ X _____

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau472
773

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

(51) International Patent Classification ⁷ : C07K 14/00, 16/00, 16/28, C12N 15/11, 15/00, A61K 39/395	A1	(11) International Publication Number: WO 00/44777 (43) International Publication Date: 3 August 2000 (03.08.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/02180 (22) International Filing Date: 28 January 2000 (28.01.00) (30) Priority Data: 09/240,736 29 January 1999 (29.01.99) US 60/117,726 29 January 1999 (29.01.99) US (71) Applicant (for all designated States except US): IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED [US/US]; 180 Varick Street, New York, NY 10014 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ZHU, Zhenping [US/US]; Apartment G26, 49 Finnigan Avenue, Saddle Brook, NJ 07663 (US). WITTE, Larry [US/US]; 40 Crossroad Court, Stormville, NY 12582 (US). (74) Agent: FEIT, Irving, N.; Hoffmann & Baron, LLP, 6900 Jericho Turnpike, Syosset, NY 11791 (US).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: ANTIBODIES SPECIFIC TO KDR AND USES THEREOF (57) Abstract The invention provides an immunoglobulin molecule which binds SI(KDR) with an affinity comparable to human VEGF, and that neutralizes activation of KDR. Immunoglobulin molecules include monovalent single chain antibodies, multivalent single chain antibodies, diabodies, triabodies, antibodies, humanized antibodies and chimerized antibodies. The invention further provides nucleic acid molecules that encode these immunoglobulin molecules. The invention also provides a method of making the immunoglobulin molecules mentioned above. The invention further provides a method of neutralizing the activation of KDR, a method of inhibiting angiogenesis in a mammal and a method of inhibiting tumor growth in a mammal with such immunoglobulin molecules.		

774
473

related to both the affinity between an epitope with its antigen binding site on the immunoglobulin molecule, and the valency of the immunoglobulin molecule.

Single chain antibodies lack some or all of the constant domains of the whole antibodies from which they are derived. Therefore, they may overcome some of the problems associated with the use of whole antibodies. For example, single-chain antibodies tend to be free of undesired interactions between biological molecules and the heavy-chain constant region, or other unwanted biological activity. Additionally, single-chain antibodies are considerably smaller than whole antibodies and may therefore have greater capillary permeability than whole antibodies, allowing single-chain antibodies to localize and bind to target antigen-binding sites more efficiently. Also, single chain antibodies can be produced on a relatively large scale in prokaryotic cells, thus facilitating their production. Furthermore, the relatively small size of single-chain antibodies makes them less likely to provoke an unwanted immune response in a recipient than whole antibodies.

The peptide linkers used to produce the single chain antibodies may be flexible peptides selected to assure that the proper three-dimensional folding of the V_L and V_H domains may occur once they are linked so as to maintain the target molecule binding-specificity of the full length anti-KDR antibody. Generally, the carboxyl terminus of the V_L or V_H sequence may be covalently linked by such a peptide linker to the amino acid terminus of a complementary V_H or V_L sequence. The linker is generally 10 to 50 amino acid residues. Preferably, the linker is 10 to 30 amino acid residues. More preferably the linker is 12 to 30 amino acid residues. Most preferably is a linker of 15 to 25 amino acid residues. An example of such linker peptides include (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃.

Single chain antibodies, each having one V_H and one V_L domain covalently linked by a first peptide linker, can be covalently linked by at least one more peptide linker to form a multivalent single chain antibody. Multivalent single chain antibodies allow for the construction of antibody fragments which have the specificity and avidity of whole antibodies, but lack the constant regions of the full length antibodies.

171
175

Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Example I. Producing Single Chain Antibodies

Example I (a). *Cell lines and Proteins*

- 5 Primary-cultured HUVEC was maintained in EBM-2 medium at 37°C, 5% CO₂. Cells were used between passage 2-5 for all assays. VEGF₁₆₅ protein was expressed in baculovirus and purified. cDNA encoding the extracellular domain of *KDR* was isolated by RT-PCR from human fetal kidney mRNA and subcloned into the *Bgl* II and *Bsp*E I sites of the vector AP-Tag. In this plasmid the cDNA for *KDR*
- 10 extracellular domain is fused in-frame with the cDNA for human placental AP. The plasmid was electroporated into NIH 3T3 cells together with the neomycin expression vector pSV-Neo and stable cell clones were selected with G418. The soluble fusion protein *KDR*-AP was purified from cell culture supernatant by affinity chromatography using immobilized monoclonal antibodies to AP.

15 **Example I (b). *Mice immunization and construction of single chain antibody phage display library***

- Female BALB/C mice were given two intraperitoneal (i.p.) injections of 10 ug *KDR*-AP in 200 u1 of RIBI Adjuvant System followed by one i.p. injection without RIBI adjuvant over a period of two months. The mice were also given a subcutaneous
- 20 (s.c.) injection of 10 ug *KDR*-AP in 200 u1 of RIBI at the time of the first immunization. The mice were boosted i.p. with 20 ug of *KDR*-AP three days before euthanasia. Spleens from donor mice were removed and the cells were isolated. RNA was extracted and mRNA was purified from total RNA of splenocytes. A scFv phage display library was constructed using the mRNA which was displayed on the surface
- 25 of the filamentous phage M13.

 In displaying the scFv on filamentous phage surface, antibody V_H and V_L domains are joined together by a 15 amino-acid-long linker (GGGGS)³ and fused to the N-terminal of phage protein III. A 15 amino-acid-long E tag, which is followed by an amber codon (TAG), was inserted between the C-terminal of V_L and the protein III

716
175

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 12 de noviembre de 2007

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	04-41969
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	15937
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/GB02/04619	
Fecha de Presentación Internal.		10/10/2002	

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 51 a 89 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 90 a 95 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Figuras: Folios: 97 a 120 como se radicó inicialmente.
- 1.4. Prioridad: 10/10/2001, Gran Bretaña, GB0214317.9

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Moléculas de anticuerpo con especificidad para rdq para prevenir la interacción entre FCVE y RDQ y el uso y método para la producción de las mismas".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en moléculas de anticuerpo que contienen al menos un CDR derivado del anticuerpo monoclonal con especificidad por el RDQ humano.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un anticuerpo reproducible específico para RDQ, de alta afinidad y baja inumogenidad y que

pueda producirse rápida y eficientemente y su potencial terapéutico en enfermedades relacionadas con RDQ y/o VEGF.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona moléculas de anticuerpo que tienen especificidad para RDQ humano.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC C07K 16/00.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

El capítulo descriptivo carece de suficiencia al no sustentar toda la materia reclamada; el desarrollo experimental y los resultados presentados son insuficientes al no demostrar las ventajas técnicas de la invención, ni evidenciar el efecto técnico sorprendente asociado con la misma. Adicionalmente, en la información presentada no se encuentra el sustento del desarrollo de anticuerpos como los reivindicados, su experimentación y los resultados de ésta, ni una indicación sobre el aporte cualitativo de los mismos al estado de la técnica.

En este mismo sentido, según el problema técnico planteado en la solicitud no aparece a lo largo de todo el capítulo descriptivo una evidencia sobre la solución positiva de esta problemática.

De esta manera, la descripción presentada no cumple con los requisitos establecidos en el art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio en general carece de concisión y claridad por cuánto:

- 1) se incluye materia que no es caracterizante del anticuerpo, sus productos relacionados y su método de obtención, entre otros, al realizar la reclamación de los mismos por medio de posibilidades inespecíficas y/o por su relación con otras moléculas y/o por transformaciones de los mismos y/o denominaciones arbitrarias y/o por la actividad buscada y/o según condiciones totalmente conocidas en el estado de la técnica, todas éstas que no permiten establecer las propiedades nuevas e inventivas de lo reclamado (p.e. cláusula 5 -7, 12, 19, 20, 18, 21, 33); De la correcta definición del anticuerpo objeto de la invención, únicamente por sus secuencias, depende la reclamación clara de sus productos relacionados y su método de obtención;
- 2) se definen las conformaciones de los anticuerpos y su estructura según secuencias diferentes que no guardan una relación estructural entre sí y que por ende puede entenderse como diversas moléculas (SEQ No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 57), aparte se dejan abiertas las posibilidades de conformación de los anticuerpos con diferentes secuencias y su combinatoria ;
- 3) se reclama de manera independiente la conformación del anticuerpo según su cadena pesada y su cadena ligera y se incluyen otras conformaciones que pueden corresponder con anticuerpos diferentes, (p.e. cláusula 1, 2, 9, 11);
- 4) se incluye materia no definitoria de la invención en cláusulas únicas, que no aportan detalle de la invención, ni especifican su alcance (p.e. cláusulas 8-9);
- 5) se reclama material sin sustento descriptivo suficiente, existiendo una inconsistencia con el capítulo descriptivo;
- 6) en cláusulas dependientes se incluye materia más amplia que la reclamada en la reivindicación independiente, ampliando la materia inicial y estableciendo falsas dependencias entre las mismas (p.e. cláusulas 9, 11, 15, 16), máxime al incluir

secuencias no indicadas inicialmente y sin relación estructural aparente con las principales;

7) no se reclaman los compuestos y las composiciones por sus componentes y proporciones (p.e. cláusulas 22, 27, 36);

8) se utilizan términos imprecisos y no aclaratorios como *variantes*, "*hacia el extremo C terminal, regiones estructurales aceptoras humanas*;

9) se reivindica de manera independiente materia que debe relacionarse con el invento principal (cláusula 41)

10) existen referencias erróneas entre las cláusulas (p.e. cláusulas 21, 27, 29, 30).

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 37-40 reclaman el uso del (de los) anticuerpo(s) o de una composición que lo(s) contenga en el tratamiento de enfermedades relacionadas con RDQ o VEGF.

Según la norma comunitaria los usos y los segundos usos no son materia susceptible de patente, por lo tanto el contenido de las citadas cláusulas debería excluirse.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 10/10/2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0044777	"Antibodies specific for KDR and uses thereof"	03/08/2000

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud en estudio reclama anticuerpos con especificidad para RDQ humano que comprenden las SEQ No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 57 fragmentos Fab, el ADN codificante, vectores de clonación, la célula huésped transformada con el vector, su proceso de producción y compuestos o composiciones terapéuticas que los contengan. Adicionalmente se reclaman otros anticuerpos quiméricos humanizados que contienen otras secuencias.

Considerando: 1) que en la solicitud en estudio no se evidencia un efecto técnico sorprendente relacionado con las conformaciones específicas de anticuerpos anti-RDQ reclamadas; 2) que el documento WO0044777 (D1) divulga anticuerpos

(normales, quiméricos y/o humanizados) anti-RDQ con afinidad comparable al VEGF (ver Página 5, Párrafo 15), sus secuencias de ADN específicas, sus productos relacionados (vector, célula huésped, compuestos) y su método de producción por medio técnicas de variación molecular, hibridoma y clonación de ADN convencionales (ver Ejemplos); 3) que D1 es el estado de la técnica más cercano y que la única diferencia que se presenta se refiere a la introducción de secuencias específicas en los anticuerpos anti-RDQ para mejorar su afinidad y actividad y, 4) que el concepto de desarrollar anticuerpos quiméricos humanizados en el laboratorio, entre los que se encuentran anticuerpos anti-RDQ, y diseñar y alternar secuencias específicas para mejorar su afinidad a la molécula objetivo era ampliamente conocido en el estado de la técnica al momento de la invención, ésta solo puede reconocerse como una alternativa a los anticuerpos presentes en el estado de la técnica al tiempo de su reclamación.

De esta manera, según el estado de la técnica, siendo el problema técnico persistente, sin evidencia concluyente de un efecto técnico extraordinario, y teniendo en cuenta que los productos y procedimientos relacionados en la solicitud eran del conocimiento de un técnico medio al momento de la invención, el desarrollo reclamado se deriva evidentemente del estado de la técnica y por lo tanto carece de actividad inventiva.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0044777	1-41	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 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.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 02 DIC. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 2314	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202081
-------------------------------------	---

ACV