

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL RADICADO N° 14-0086819-00005-0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los booleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		Bispecific human anti- VEGF; human anti-DLL4; human vascular endotelial growth factor (VEGF), human delta like ligand 4 (DLL4)				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K, 39/00, C12P 21/08, C07K 16/00				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Patentscope		Google/patents				
NCBI		Sciencedirect				
Espacenet						
Lens						
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
PCT INTERNATIONAL SEARCH REPORT - EPO	25/03/2014	US2011172398 A1	1, 7 - 8	Documento tipo A		X
		US2010076178 A1	1, 7 - 8	Documento tipo A		X
		US2010150940 A1	1, 7 - 8	Documento tipo A		X
		US2011165162 A1	1, 7 - 8	Documento tipo A	X	
		US2004265307 A1	1, 7 - 8	Documento tipo A		X
		US2004123343 A1	1, 7 - 8	Documento tipo A		X
USPTO	09/09/2014	US20070196374 A1	-	-		X
		US20070202102 A1	-	-		X
		US7060269 B1	-	-		X
		US2010150940 A1	-	-		X
		US2011165162 A1	-	-	X	
		US20100316637	-	-		X
		US2004265307 A1	-	-		X
		US2004123343 A1	-	-		X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
US2011123532A1						
US2008187532A1						
US 7750124 B2						
Lanani A. S. <i>et al.</i> , 2010. 227 REGN421/SAR153192, a fully human anti-Dll4 monoclonal antibody, blocks tumor growth by reducing tumor perfusion						
Smith D. C. <i>et al.</i> , 2010. 222 A first-in-human, phase I trial of the anti-DLL4 antibody (OMP-21M18) targeting cancer stem cells (CSC) in patients with advanced solid tumors						
Dreys J. 2008. VEGF and angiogenesis: implications for breast cancer therapy						
Ferrara N. 2010. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
SEQ ID NO: 9		SEQ ID NO: 30 de US 7750124 B2 100% de identidad				
SEQ ID NO: 10		SEQ ID NO: 30 de US 7750124 B2				

		97% de identidad			
SEQ ID NO: 58		SEQ ID NO: 33 de US 7750124 B2 97% de identidad			
SEQ ID NO: 64		SEQ ID NO: 30 de US 7750124 B2 98% de identidad			
SEQ ID NO: 12		SEQ ID NO: 12 de US 7750124 B2 100% de identidad			
SEQ ID NO: 11		SEQ ID NO: 29 de US 2011/0123532 A1 94% de identidad			

BÚSQUEDA DE SECUENCIAS

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere 3, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1. Grupo 1: Anticuerpo biespecífico que se liga al factor de crecimiento vascular endotelial humano (VEGF) y ligando 4 similar a delta humano (DLL4), donde el primer sitio de ligación al antígeno comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 11 o 7 con los CDRs : CDR1: NYWMH (SEQ ID NO. 17), CDR2: DINPSNGRTSYKEKFR (SEQ IN NO: 18) y CDR3 HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO: 19), el segundo sitio de ligación comprende una región variable de cadena pesada SEQ I NO: 9, 10, 58, 64, 5, 6, 56 o 62 con los CDRs: CDR1 TAYYIH (SEQ ID NO 13), un CDR2 YIX₁X₂YX₃X₄ATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 80), donde X es serina o alanina, X₂ es serina, asparagina o glicina, X₃ es asparagina o lisina, y X₄ es glicina, arginina o ácido aspártico y un CDR3 RYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16) y en donde ambos sitios de ligación comprenden una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 12 o 8 con los CDRs: CDR1 RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20), un CDR2 AASNQGS (SEQ ID NO: 21) y un CDR3 QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22), los vectores y polinucleótidos que la codifican, los métodos y composiciones farmacéuticas que la comprenden.
2. Grupo 2: un anticuerpo aislado que se liga específicamente a VEGF humano caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 11, 49 o 7 que comprende los CDRs: CDR1 NYWMH (SEQ ID NO. 17), CDR2 DINPSNGRTSYKEKFR (SEQ IN NO: 18) y CDR3 HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO: 19) y una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 12 o 8 que comprende los CDRs: CDR1 RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20), un CDR2 AASNQGS (SEQ ID NO: 21) y un CDR3 QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22) los vectores y polinucleótidos que la codifican, los métodos y composiciones farmacéuticas que la comprenden.
3. Grupo 3: un anticuerpo aislado que se liga específicamente a DLL4 humano

que comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 10, 58 o 64 que comprende los CDRs: CDR1 TAYYIH (SEQ ID NO 13), un CDR2 YIX1X2YX3X4ATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 80), donde X es serina o alanina, X2 es serina, asparagina o glicina, X3 es asparagina o lisina, y X4 es glicina, arginina o ácido aspártico y un CDR3 RYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16) y una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 12 que comprende los CDRs: CDR1 RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20), un CDR2 AASNQGS (SEQ ID NO: 21) y un CDR3 QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22) los vectores y polinucleótidos que la codifican, los métodos y composiciones farmacéuticas que la comprenden.

Los grupos inventivos fueron definidos con base en las características estructurales y funcionales de los anticuerpos reclamados, se identificaron tres invenciones que hacen referencia a dos anticuerpos de estructura monoespecífica que se dirigen a los antígenos VGEF y DLL4 respectivamente, y un anticuerpo de estructura biespecífica que se dirige a ambos antígenos VGEF y DLL4. Por lo cual se identifican tres tipos de estructuras las cuales no comparten el concepto común el cual corresponde a la unión a los antígenos VGEF y DLL4. Adicionalmente se resalta que dicho concepto no se considera inventivo debido a que ha sido anticipado en el estado de la técnica por los documentos D1 a D3.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: US20130164295A1_10	100.00	99.16	97.48	97.48	73.95
2: US20130164295A1_64	99.16	100.00	96.64	98.32	73.95
3: US20130164295A1_58	97.48	96.64	100.00	96.64	73.11
4: US20130164295A1_9	97.48	98.32	96.64	100.00	74.79
5: US20130164295A1_11	73.95	73.95	73.11	74.79	100.00

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```

US20130164295A1_10  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHHWKQAPGQGLEWIGYIANYNRATNY 60
US20130164295A1_64  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHHWKQAPGQGLEWIGYISNYNRATNY 60
US20130164295A1_58  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHHWKQAPGQGLEWIGYIAGYKDATNY 60
US20130164295A1_9   QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHHWKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY 60
US20130164295A1_11  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYWMHWRQAPGQGLEWMGDINPSNGRTSY 60
                        *****
US20130164295A1_10  NQKFKGRVTFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD--YDVGMDYWGQGTLVTVS 118
US20130164295A1_64  NQKFKGRVTFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD--YDVGMDYWGQGTLVTVS 118
US20130164295A1_58  NQKFKGRVTFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD--YDVGMDYWGQGTLVTVS 118
US20130164295A1_9   NQKFKGRVTFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD--YDVGMDYWGQGTLVTVS 118
US20130164295A1_11  KEKFKRRVTLSVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCTIHYDDKYYPPLMDYWGQGTLVTVS 120
                        :*** ***: : * :***** ***:*****: : * * *****
US20130164295A1_10  S 119
US20130164295A1_64  S 119
US20130164295A1_58  S 119
US20130164295A1_9   S 119
US20130164295A1_11  S 121
                        *

```

US 7750124 B2 Anti-human Dll4 Antibodies And Compositions

Query: SEQ ID NO: 30
 Sbjct: SEQ ID NO: 9 de la solicitud

unnamed protein product
 Sequence ID: lcl|Query_41713 Length: 119 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 119 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match	
Score	Expect	Method	Identities		Positives	Gaps	
245 bits(626)	4e-89	Compositional matrix adjust.	119/119(100%)		119/119(100%)	0/119(0%)	
Query 20		QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH HW KQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY			79		
Sbjct 1		QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIH HW KQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY			60		
Query 80		NQKFKGRVTF TT DTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGM DY WGQGT LV TVSS			138		
Sbjct 61		NQKFKGRVTF TT DTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGM DY WGQGT LV TVSS			119		

Query: SEQ ID NO: 30
Sbjct: SEQ ID NO: 10 de la solicitud

unnamed protein product

Sequence ID: lcl|Query_45713 Length: 119 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 119 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
241 bits(614)	3e-87	Compositional matrix adjust.	116/119(97%)	118/119(99%)	0/119(0%)
Query 20	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY				79
Sbjct 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWIGYI++YN ATNY				60
Query 80	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS				138
Sbjct 61	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS				119

Query: SEQ ID NO: 33
Sbjct: SEQ ID NO: 58 de la solicitud

unnamed protein product

Sequence ID: lcl|Query_45485 Length: 119 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 119 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
215 bits(547)	4e-77	Compositional matrix adjust.	115/119(97%)	116/119(97%)	0/119(0%)
Query 20	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWIGYISYNGATNY				79
Sbjct 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWIGYI+ Y ATNY				60
Query 80	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS				138
Sbjct 61	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS				119

Query: SEQ ID NO: 30
Sbjct: SEQ ID NO: 64 de la solicitud

unnamed protein product

Sequence ID: lcl|Query_16425 Length: 119 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 119 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
241 bits(616)	1e-87	Compositional matrix adjust.	117/119(98%)	118/119(99%)	0/119(0%)
Query 20	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY				79
Sbjct 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAPGQGLEWIGYIS+YN ATNY				60
Query 80	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS				138
Sbjct 61	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYGMDYWGQGLTVTVSS				119

Query: SEQ ID NO: 12
 Sbjct: SEQ ID NO: 12 de la solicitud

unnamed protein product

Sequence ID: lcl|Query_27025 Length: 111 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 111 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
228 bits(582)	4e-83	Compositional matrix adjust.	111/111(100%)	111/111(100%)	0/111(0%)
Query 1	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGS				60
Sbjct 1	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGS				60
Query 61	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKVEIK				111
Sbjct 61	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKVEIK				111

US 2011/0123532 A1 Method For Making Heteromultimeric Molecules

Query: SEQ ID NO: 29
 Sbjct: SEQ ID NO: 11 de la solicitud

unnamed protein product

Sequence ID: lcl|Query_60709 Length: 121 Number of Matches: 3

Range 1: 1 to 121 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
233 bits(593)	1e-79	Compositional matrix adjust.	114/121(94%)	114/121(94%)	1/121(0%)
Query 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGDINPSNGGTSY				60
Sbjct 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGDINPSNG TSY				60
Query 61	NEKFKRRVTLSDVKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCTIHYDYSY-AMDYWGQGLTVTVS				119
Sbjct 61	KEKFKRRVTLSDVKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCTIHY D Y MDYWGQGLTVTVS				120
Query 120	S	120			
Sbjct 121	S	121			