

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-86819- -3	FECHA: 2015-06-19 19:28:31
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 14-86819- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 6943
 Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/056886				
Fecha de Presentación Internacional	24/09/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 14-0086819-00000-0000	23/Abril/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-0086819-00000-0000	23/Abril/2014
	Radicado N° 14-0086819-00002-0000	05/Diciembre/2014
Dibujos:	Radicado N° 14-0086819-00000-0000	23/Abril/2014
Secuencias:	Radicado N° 14-0086819-00000-0000	23/Abril/2014
Prioridad:	US 61/538, 454	23/Septiembre/2011
	US 61/597, 409	10/Febrero/2012
	US 61/692, 978	24/Agosto/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones en los folios 3 a 7 del Radicado N° 14-0086819-00002-0000, ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realiza el análisis de patentabilidad.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 14-0086819-00002-0000.

Título de la solicitud: “AGENTES DE LIGACIÓN A VEGF/DLL4 Y USOS DE LOS MISMOS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar mecanismos contra la angiogénesis como una estrategia terapéutica antitumoral eficaz, útil en el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona moléculas mejoradas para el tratamiento del cáncer, particularmente anticuerpos biespecíficos que unen específicamente al VEGF humano y DLL4 humano.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K, 39/00, C12P 21/08, C07K 16/00.

5. De la solicitud de patente

Titulo

El título de la solicitud de la patente de invención contiene la palabra “usos” y de acuerdo con el Art. 14 D 486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 3 y 12 no tienen sustento en la descripción ya que hacen referencia a porcentajes de similitud de las secuencias de la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo biespecífico que se une específicamente al VEGF humano y DLL4 humano. Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda al solicitante que no es correcto definir un anticuerpo indicando porcentajes de similitud, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.
2. Las reivindicaciones 4, 5, 8 y 14 no son claras porque definen el anticuerpo biespecífico que se une específicamente al VEGF humano y DLL4 humano, en términos de su resultado alcanzar, indicando que sus dominios se modifican para promover la formación de heteromultímeros, basados en efectos electrostáticos. Además se caracteriza en términos de su mecanismo de acción indicando que inhibe

la ligación de VEGF a por lo menos un receptor VEGF; que se inhibe la ligación de DLL4 a por lo menos un receptor Notch; que se inhibe la señalización Notch; y/o modula la angiogénesis. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y definir el anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa.

3. La reivindicación 10 no es clara porque define un anticuerpo biespecífico que se une específicamente al VEGF humano y DLL4 humano, en términos de elementos de la descripción que corresponden a los nombres de los anticuerpos biespecíficos reclamados por la solicitante. Se le sugiere a la solicitante definir dichas moléculas a partir de sus características técnicas esenciales, mencionando las secuencias completas que conforman la cadena ligera y la cadena pesada, las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con su respectivo SEQ ID NO, con el fin de poder distinguir la invención inequívocamente del estado de la técnica.
4. Las reivindicaciones 1, 9 y 10 no son concisas porque reclaman un anticuerpo biespecífico que se une específicamente al VEGF humano y DLL4 humano, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
5. La reivindicación 19 no es clara porque no define la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas características de dicha composición.
6. Las reivindicaciones 20 y 23 carecen de sustento ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando la línea celular a ser transformada especificando su origen y tipo de célula.
7. La reivindicación 21 no es clara porque no se especifican las respectivas secuencias de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo biespecífico que se une específicamente al VEGF humano y DLL4 humano. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y proveer las secuencias completas de los polinucleótidos, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO.
8. La reivindicación 22 no es clara porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 23 de septiembre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US2011/0123532	Method for Making Heteromultimeric Molecules	26/Mayo/2011

D2	US2011/0165162	Methods for Treating Cancers Comprising K-ras Mutations	07/Julio/2011
D3	US 7750124	Anti-human DLL4 antibodies and compositions	06/Julio/2010

El documento D1¹ divulga métodos para preparar moléculas heteromultiméricas tales como anticuerpos biespecíficos y composiciones que comprenden dichas moléculas. Los métodos incluyen la introducción de sustituciones de aminoácidos que están en contacto en la interface entre dos polipéptidos (Pág. 1, párr. [0003]).

El documento D2² divulga anticuerpos y otros agentes de unión a proteínas DLL4, así como métodos para la utilización de dicho anticuerpos y otros agentes de unión en el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, particularmente cánceres que comprenden mutaciones K – ras (Pág. 1, párr. [0002]).

El documento D3³ divulga un anticuerpo aislado que específicamente se une al dominio extracelular de DLL4 humano y afecta el crecimiento de un tumor que comprende células madre cancerígenas. También se describe un método para el tratamiento del cáncer, el cual comprende la administración de una cantidad eficaz del anticuerpo anti – DLL4 (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 15 consiste en “*Un anticuerpo aislado que se liga específicamente al DLL4 humano, caracterizado porque comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 13) o AYYIH (SEQ ID NO:79), una CDR2 de cadena pesada que comprende YIX1X2YX3X4ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80), caracterizado porque X1 es serina o alanina, X2 es serina, asparagina, o glicina, X3 es asparagina o lisina, y X4 es glicina, arginina, o ácido aspártico, y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16); y (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), una CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO:21), y una CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22)*” (Radicado N° 14-0086819-00002-0000).

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

Características Esenciales	D2
Anticuerpo aislado que se liga específicamente al DLL4 humano	Anticuerpo antagonista anti – DLL4 (Pág. 2, párr. [0021]).
CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 13) o AYYIH (SEQ ID NO:79)	CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH - 1 (SEQ ID NO: 1)
CDR2 de cadena pesada que comprende YIX1X2YX3X4ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80) donde: X1: Serina o Alanina X2: Serina, Asparagina o Glicina X3: Asparagina o Lisina X4: Glicina, Arginina o Acido aspártico	CDR2 de cadena pesada que comprende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) donde (Pág. 2, párr. [0021]): X1: Serina X2: Serina X3: Asparagina X4: Glicina
CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16);	CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, párr. [0021]).
CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20)	CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:7)
CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS	CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011123532A1&KC=A1&FT=D>
2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011165162A1&KC=A1&FT=D>
3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=7750124B2&KC=B2&FT=D&ND=&date=20100706&DB=&&locale=en_EP

(SEQ ID NO:21)	(SEQ ID NO:8)
CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22)	CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:9)

Las características esenciales de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, en el cual se divulga un anticuerpo antagonista que específicamente se une a DLL4 humano (Pág. 2, párr. [0020]), útil para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende una mutación K – ras (Pág. 30, Rv. 1). En ciertas realizaciones el anticuerpo anti – DLL4 es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano (Pág. 8, párr. [0074]). Dichos anticuerpos son producidos mediante técnicas de ADN recombinantes conocidas ampliamente en el estado de la técnica, que comprenden moléculas de polinucleótidos aisladas que codifican las cadenas pesadas y ligeras, para ser clonadas en vectores de expresión y transfectadas en células hospederas (Pág. 9, párr. [0081]).

Se presenta el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprenden dicho anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 18, párr. [0159])

En consecuencia, la reivindicación 15 no es nueva, según lo divulgado en los documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 16 – 23 y 25 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo aislado que se liga específicamente al DLL4 humano, y por lo tanto se consideran que tampoco son nuevas.

La reivindicación 24 consiste en “*Un polipéptido, caracterizado porque comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:63, y SEQ ID NO:64*” (Radicado N° 14-0086819-00002-0000).

Características Esenciales	D3
Polipéptido, caracterizado porque comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 9	Secuencia de aminoácidos correspondiente a la región variable de cadena pesada según la SEQ ID NO: 30 (Figura 4), la cual presenta una identidad del 100% respecto a la SEQ ID NO: 9 reclamada en la solicitud.
Polipéptido, caracterizado porque comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 12	Secuencia de aminoácidos correspondiente a la región variable de cadena pesada según la SEQ ID NO: 12 (Col. 29), la cual presenta una identidad del 100% respecto a la SEQ ID NO: 12 reclamada en la solicitud.

Las características esenciales de la reivindicación 24 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, en el cual se divulga un anticuerpo que específicamente se une al ligando 4 similar a delta humano DLL4 humano, el cual afecta el crecimiento de un tumor cancerígeno (Col. 4, párr. [0003]).

A continuación se muestran lo correspondientes alineamientos entre las secuencias divulgadas en el documento D3 y las secuencias reclamadas por la solicitante:

Query: SEQ ID NO: 30 de D3
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY				79
Sbjct 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATNY				60
Query 80	NQKFKGKRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGMDYWGQGLTVTVSS				138
Sbjct 61	NQKFKGKRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGMDYWGQGLTVTVSS				119

Query: SEQ ID NO: 12 de D3
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	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQOKPGQPPKLLIYAASNQGS				60
Sbjct 1	DIVMTQSPDLSAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQOKPGQPPKLLIYAASNQGS				60
Query 61	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKVEIK				111
Sbjct 61	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKVEIK				111

En consecuencia, la reivindicación 24 no es nueva, según lo divulgado en los documento D3.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Un anticuerpo biespecífico, caracterizado porque comprende:

a) un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano, y b) un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 humano, en donde el primer sitio de ligación a antígeno comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende NYWMH (SEQ ID NO: 17), una CDR2 de cadena pesada que comprende DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO: 18), y una CDR3 de cadena pesada que comprende HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO: 19); en donde el segundo sitio de ligación a antígeno comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 13) o AYYIH (SEQ ID NO:79), una CDR2 de cadena pesada que comprende YIX1X2YX3X4ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80), en donde X1 es serina o alanina, X2 es serina, asparagina, o glicina, X3 es asparagina o lisina, y X4 es glicina, arginina, o ácido aspártico, y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16); y en donde tanto el primero como el segundo sitios de ligación a antígeno comprenden una CDR1 de cadena ligera que comprende RASESDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), una CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO:21), y una CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22)” (Radicado N° 14-0086819-00002-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo biespecífico	Anticuerpo biespecífico (Pág. 46, Rv. 136)	No Registra
Primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a	Específicamente se une a VEFG (Pág. 46, Rv. 136)	No Registra

Expediente 14-86819- -3 1er Art 45

VEGF humano		
Segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 humano	Específicamente se une a DLL4 (Pág. 46, Rv. 136)	Anticuerpo antagonista anti – DLL4 (Pág. 2, párr. [0021]).
Primer sitio de ligación a antígeno que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende NYWMH (SEQ ID NO: 17), una CDR2 de cadena pesada que comprende DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO: 18), y una CDR3 de cadena pesada que comprende HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO: 19)	Se liga al antígeno VEGF y comprende la SEQ ID NO: 17 o 18 (Pág. 46, Rv. 139)	No Registra
Segundo sitio de ligación a antígeno comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 13) o AYYIH (SEQ ID NO:79), una CDR2 de cadena pesada que comprende YIX1X2YX3X4ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80), en donde X1 es serina o alanina, X2 es serina, asparagina, o glicina, X3 es asparagina o lisina, y X4 es glicina, arginina, o ácido aspártico, y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16)	No Registra	CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH - 1 (SEQ ID NO: 1) CDR2 de cadena pesada que comprende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) donde (Pág. 2, párr. [0021]): X1: Serina X2: Serina X3: Asparagina X4: Glicina CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, párr. [0021]).
Primer y segundo sitio de ligación a antígeno comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), una CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO:21), y una CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22)	No Registra	CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:7) CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO:8) CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:9)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a DLL4 y VEGF y un método de preparación del mismo a partir de dos dominios de inmunoglobulina CH3 seleccionados de IgG e IgG2 (Pág. 2, párr. [0014], [0023] y [0024]). Un primer polipéptido constante de inmunoglobulina IgG2 comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 249 y 288, los cuales son remplazados por glutamato o aspartato, y un segundo polipéptido constante de inmunoglobulina IgG2 comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 236 y 278, en donde dichos aminoácidos son remplazados por lisina (Pág. 1, párr. [0012]).

Adicionalmente el documento D1 divulga un anticuerpo que específicamente se une al VEGF humano el cual comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende GYTFTNYWMH (SEQ ID NO: 20), una CDR2 de cadena pesada que comprende SINPSNGGTSYNEKFKR (SEQ ID NO: 21), y una CDR3 de cadena pesada que comprende HYYDNSYAMDY (SEQ ID NO: 22); y (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende QASQDISNYVN (SEQ ID NO: 23), una CDR2 de cadena ligera que comprende DASNLQT (SEQ ID NO: 24), y una CDR3 de cadena ligera que comprende QQYDDLPP (SEQ ID NO: 25) (Pág. 45, Rv. 122).

En cuanto al documento D2, divulga un anticuerpo antagonista que específicamente se une a DLL4 humano (Pág. 2, párr. [0020]), útil para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende una mutación K – ras (Pág. 30, Rv. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo biespecífico que comprende un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano y un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 divulgado en el documento D1, consiste en las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad CDRs, que caracterizan dicho anticuerpo en la región variable de cadena pesada y en la región variable de cadena ligera.

El efecto que logra el incluir el anticuerpo biespecífico que comprende un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano y un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4, es mejorar la afinidad de unión al antígeno VEGF y DLL4 humano, demostrando actividad anti – tumor mejorada.

Cabe resaltar que como se evidencia en el capítulo descriptivo los anticuerpos biespecíficos 219R45-MB-21M18 y 219R45-MB-21R79 fueron los únicos capaces de ligarse tanto a hVEGF como a DLL4 de manera simultánea y con una mayor afinidad de unión (Ejemplo 2, Figura 2), al compararse con los anticuerpos biespecíficos 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83, los cuales demuestran una afinidad de ligación solo para el DLL4 humano (Tabla 4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un anticuerpo biespecífico que comprende un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano y un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 alternativo, que sea capaz de inhibir la señalización Notch inducida por DLL4 y el crecimiento tumoral”.

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba un anticuerpo antagonista anti – DLL4 (Pág. 2, párr. [0021]), que comprende (a) una CDR1 de cadena pesada según la secuencia de aminoácidos TAYYIH - 1 (SEQ ID NO: 1), una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) donde X1: Serina, X2: Serina, X3: Asparagina y X4: Glicina, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, párr. [0021]); y (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 7), una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos AASNQGS (SEQ ID NO:8), y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:9) (Pág. 739, Col, 21), la cuales corresponde a las mismas secuencias de aminoácidos características de las regiones determinantes de complementariedad CDRs reclamadas por la solicitante.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anticuerpo anti – DLL4, que comprende regiones determinantes de complementariedad CDRs específicas características de las regiones variables de cadena pesada y ligera (Pág. 2, párr. [0021]) divulgado en el documento D2, en la metodología para la producción de anticuerpos biespecíficos que comprende un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano y un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 (Pág. 46, Rv. 136) divulgado en el documento D1, para el llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 – 14 no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2011/0123532	1 - 14	Nivel inventivo
D2	US2011/0165162	1 – 23, 25	Novedad / Nivel inventivo
D3	US 7750124	24	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-23

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL RADICADO N° 14-0086819-00002-0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		Anticuerpo biespecifico, anti - VEGF humano, anti - DLL4 humano, factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), ligando 4 similar a delta humano				
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

Si hay unidad de invención debido a que el anticuerpo biespecífico comprende:

- (a) Una primera región variable de cadena pesada que tiene la SEQ ID NO:11 (Cadena pesada SEQ ID NO: 7)
- (b) Una segunda región variable de cadena pesada que tiene la SEQ ID NO: 9, 10, 58 y 64 (Cadena pesada SEQ ID NO: 5, 6, 56 y 62)
- (c) Una primera y segunda región variable de cadena ligera que tiene la SEQ ID NO: 12 (Cadena ligera SEQ ID NO: 8)

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  KEKFKRRVTLSVDKSSSTAYMELSSLSEDTAVYFCTIHYDDKYYPLMDYWGQGTLVTVS 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 DTSTSTAYMELRSL RS DDTAVYYCARDYDYDVGM DY WGQGT LV TVSS 138				
Sbjct 61	NQKFKGRVTF TT DTSTSTAYMELRSL RS DDTAVYYCARDYDYDVGM 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	NEKFKRRVTLSDVKSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCTIHYDYSY-AMDYWGQGLVTVS				119
Sbjct 61	KEKFKRRVTLSDVKSSSTAYMELSSLRSEDVAVYFCTIHY D Y MDYWGQGLVTVS				120
Query 120	S	120			
Sbjct 121	S	121			