

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-86819- -7	FECHA: 2015-12-09 18:30:13
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- -7
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 14877
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
	Radicado N° 14-0086819-00005-0000	30/Octubre/2015
	Radicado N° 14-0086819-00000-0000	23/Abril/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. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X 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 la presente solicitud se estudiarán las 23 reivindicaciones del radicado N° 14-0086819-00005-0000, ya que el solicitante canceló las tasas de presentación, modificación y de reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “Agentes de unión a VEGF/DLL4” (Modificado en Radicado N° 14-0086819-00005-0000)

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.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 1 y 14 no son claras ya que se refieren a un anticuerpo biespecífico que comprende dos sitios de ligación a los respectivos antígenos VEGF y DLL4 o a un anticuerpo que se liga a DLL4, pero el CDR2 de la cadena pesada incluye una estructura de tipo A-B-C-D, la cual no corresponde a una estructura central químicamente definida, las representaciones estructurales X1, X2, X3 y X4 pueden dar lugar hasta tres posibilidades y por lo tanto a múltiples combinaciones. Se le recomienda al solicitante definir los CDRs haciendo referencia a sus secuencias completas de aminoácidos (SEQ ID NO) para evitar incurrir en definiciones ambiguas y permitir una distinción clara del objeto reclamado con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica.
2. Las reivindicaciones 3 y 11 no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de cadena ligera y pesada reclamadas, sin embargo en la descripción (Radicado N° 14-0086819-00005-0000, Págs. 219-247) no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifiquen el reclamar moléculas con un 90% de identidad frente a las secuencias descritas, de manera que se demuestre que una molécula que tenga una estructura con dichas características posee el efecto técnico reclamado por el solicitante. Se sugiere al solicitante que caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en estas reivindicaciones por su secuencia completa, la cual además debe ser adjunta 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 adecuado emplear

definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.

3. Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras ya que se refieren a modificaciones en los dominios CH3 del anticuerpo biespecífico, las cuales no se definen por su posición, ni por su naturaleza química, sino que se definen mediante las expresiones: “se modifica para proveer la formación de heteromultímeros” o “se modifican basados en efectos electrostáticos” que se consideran resultados a alcanzar que no definen la modificación realizada, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
4. Las reivindicaciones 8 y 13 no son claras ya que se refieren a un anticuerpo biespecífico pero este se define mediante las expresiones: “inhibe la ligación (...) inhibe la señalización (...) modula la angiogénesis” o “inhibe la ligación de VEGF a (...)” que se consideran resultados a alcanzar que no definen la dicho anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
5. La reivindicación 18 no es clara ya que se encabeza como una composición farmacéutica, pero esta no se define adecuadamente por sus componentes ni por las proporciones de los mismos.
6. Las reivindicaciones 19 y 21 no son claras ya que hacen referencia a una célula, pero esta no se define en términos de una línea celular, por lo cual podría considerarse como parte de un organismo y por ende podría hacer referencia a una exclusión a la patentabilidad. Se recomienda definir correctamente dicho objeto para evitar reclamar materia no patentable.
7. Las reivindicaciones 20 y 21 no son claras ya que reclaman un vector o un polinucleótido, pero estos no se definen por su estructura la cual comprende su secuencia completa de nucleótidos (SEQ ID NO). Se recuerda al solicitante que cualquier macromolécula biológica debe caracterizarse por su secuencia completa ya que de esta manera se encuentra correctamente soportada.
8. La reivindicación 22 no es clara ya que a pesar de que se encabeza como un método, este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

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 I: 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 II: un anticuerpo aislado que se liga específicamente a VGEF 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 III: 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.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

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	US7750124	"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 14 consiste en: "Un anticuerpo aislado que se liga específicamente a DLL4 humano, caracterizado porque comprende: (...)" (Radicado N° 14-0086819-00005-0000)

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

Características esenciales	D2
Anticuerpo que se liga a DLL4 humano que comprende:	Anticuerpo antagonista anti – DLL4 que comprende (Pág. 2, párr. [0021]).
los CDRs de cadena pesada: CDR1 TAYYIH (SEQ ID NO: 13) o AYYIH (SEQ ID NO: 79), CDR2 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 un CDR3 RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16);	Un CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 1), un CDR2 de cadena pesada que comprende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) y un CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, Párr. [0021]).
y los CDRs de cadena ligera: CDR1 RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20), un CDR2 AASNQGS (SEQ ID NO: 21) y un CDR3 QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22)	Un CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 7), un CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO: 8) y un CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 9) (Pág. 2, Párr. [0021]).

1 En línea: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011123532A1&KC=A1&FT=D>

2 En línea: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011165162A1&KC=A1&FT=D>

3 En línea: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=7750124B2&KC=B2&FT=D&ND=&date=20100706&DB=&&locale=en_EP

Las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 14 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un anticuerpo antagonista anti-DLL4 (Pág. 2, Párr. [0021]) útil para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende una mutación K – ras (Pág. 30, Rev. 1). El anticuerpo anti– DLL4 puede comprender un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano (Pág. 8, párr. [0074]).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 15 y 17 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 14, por lo cual se considera que no son nuevas.

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 al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF); y b) un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente al ligando 4 similar a delta humano (DLL4); en donde el primer sitio de ligación a antígeno comprende (...)”* (Radicado N° 14-0086819-00005-0000)

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo biespecífico que comprende:	Anticuerpo biespecífico (Pág. 46, Rev. 136)	No se menciona
a) un primer sitio de ligación a antígeno al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF); que comprende los CDRs de cadena pesada: CDR1 NYWMH (SEQ ID NO: 17), CDR2 DINPSNGRTSYKEK.FKR (SEQ ID NO: 18), y CDR3 HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO: 19);	Específicamente se une a VEGF (Pág. 46, Rev. 136) y comprende la SEQ ID NO: 17 o 18 (Pág. 46, Rev. 139)	No se menciona
y b) un segundo sitio de ligación a antígeno para el ligando 4 similar a delta humano (DLL4); que comprende los CDRs de cadena pesada: CDR1 TAYYIH (SEQ ID NO: 13) o AYYIH (SEQ ID NO: 79), CDR2 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 un CDR3 RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16);	Específicamente se une a DLL4 (Pág. 46, Rev. 136)	CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (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 RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, párr. [0021]).
Y en donde ambos sitios de ligación a antígeno comprenden los CDRs de cadena ligera: CDR1 ASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20), un CDR2 AASNQGS (SEQ ID NO: 21), y un CDR3 OOSKEVPWTFGG (SEP ID NO: 22)	No se menciona	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) (Pág. 2, párr. [0021]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a DLL4 y VGEF (Pág. 46, Rev. 136) donde dicho anticuerpo comprende las secuencias de unión para VGEF SEQ ID NO: 17 o 18 y la secuencia de unión a DLL4 SEQ ID NO: 19 (Pág.

46, Rev. 136), dicha inmunoglobulina pueden corresponder a una Ig2 humana que comprenden dominios CH3 con sustituciones de al menos un aminoácido en las posiciones 236, 249, 278 y 288 por un aminoácido de carga opuesta en alguno de los dominios para promover la formación de heteromultímeros (Pág. 19, Párr. [0012]). Adicionalmente el documento D1 divulga los polinucleótidos que codifican el anticuerpo biespecífico (Pág. 47, Rev. 131), los vectores para la expresión de las moléculas heteromultiméricas (Pág. 29, Párr. [0145]), las células huésped que comprenden dichos polinucleótidos (Pág. 47, Rev. 143), así como las composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 47, Rev. 145) y los métodos para la preparación de los anticuerpos (Pág. 46, Rev. 113)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo biespecífico que se une a los antígenos VGEF y DLL4 del documento D1 consiste en que la solicitud se refiere a secuencias específicas de CDRs para las regiones variables de cadena liviana y pesada.

El efecto que logra incluir dichas secuencias específicas para los CDRs de cadenas ligeras y pesadas es una unión específica, de afinidad mejorada para los antígenos VGEF y DLL4 que permite actividad antitumoral mejorada.

Ahora bien los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo evidencian que los anticuerpos biespecífico denominados 219R45-MB-21M18 y 219R45-MB-21R79 son los únicos capaces de ligarse a ambos antígenos VGEF y DLL4 con mayor afinidad de unión, en contraste con los anticuerpos biespecíficos 219R45-MB-21R75 y 219R45MB-21R83, los cuales únicamente muestran una afinidad de unión hace el DLL4 humano (Radicado N° 14-0086819-00005-0000 Págs. 219-247, Ej. 2 Fig. 2 y Tabla 4)

Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “como proveer un anticuerpo biespecífico alternativo que se une a los antígenos VGEF y DLL4 e inhiba la señalización inducida a través de Notch y el crecimiento tumoral”

Sin embargo, el documento D2 ya divulga un anticuerpo que se une a DLL4 y antagoniza su función (Pág. 2, Párr. [0021]), dicho anticuerpo comprende un CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 1), un CDR2 de cadena pesada que comprende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) donde (Pág. 2, párr. [0021]): X1: Serina X2: Serina X3: Asparagina X4: Glicina y un CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 5) y un CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 7), un CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO: 8) y un CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 9) (Pág. 2, Párr. [0021]), dichas secuencias de CDRs corresponden a las mismas secuencias características de las regiones de complementariedad reclamadas por el solicitante.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un anticuerpo anti-DLL4 con las secuencias específicas de CDRs divulgadas en el documento D2, en un método para la producción de un anticuerpo biespecífico anti-VGEF y anti-DLL4 como el divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 1 a 13 y 18 a 23, no adicionan características técnicas que hagan inventiva la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

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

con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 16 consiste en: “Un anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 14 o 15 caracterizado porque comprende (...)” (Radicado N° 14-0086819-00005-0000)

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

Características esenciales	D3
Anticuerpo que se liga a DLL4 humano que comprende:	Anticuerpo que se une específicamente al ligando 4 tipo delta humano (DLL4) (Pág. 70, Rev. 1)
Una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 58 o la SEQ ID NO: 64	Una región variable de cadena pesada humanizada (SEQ ID NO: 30) (Pág. 32, Col.6 Párr. [15])
Una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 12	Una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 12 (Pág. 70, Rev. 4)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16 porque divulga un anticuerpo que se une específicamente al ligando 4 tipo delta humano (DLL4) (Pág. 70, Rev. 1), dicho anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada humanizada (SEQ ID NO: 30) (Pág. 32, Col.6 Párr. [15]) y una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 12 (Pág. 70, Rev. 4). La secuencia SEQ ID NO: 30 divulgada en el documento D3 presenta una identidad del 99,16% con la SEQ ID NO: 10 divulgada en la solicitud, en tanto que, la SEQ ID NO: 12 del documento D3 presenta una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 12 de la solicitud, esto se evidencia claramente en los alineamientos NO: 1 y 2.

Alineamiento NO: 1

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_10      QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVKQAP
US7750124B2_30    QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHWVKQAP
*****

SEQ_ID_NO_10      GQGLEWIGYIANYNRATNYNQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD
US7750124B2_30    GQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD
*****

SEQ_ID_NO_10      YDVGMDYWGQGTLLTVSS
US7750124B2_30    YDVGMDYWGQGTLLTVSS
```

Alineamiento NO: 2

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_12      DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQGS
US_7750124_B2_12  DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQKPGQPPKLLIYAASNQGS
*****

SEQ_ID_NO_12      GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQKSKEVPWTFGGGTKVEIK
US_7750124_B2_12  GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQKSKEVPWTFGGGTKVEIK
*****
```

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 16 y el anticuerpo divulgado en el documento D3, consiste que el anticuerpo de la solicitud comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 10, 58 o 64.

El efecto que logra incluir esta secuencia específica es una unión de afinidad mejorada para el antígeno DLL4.

Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “como proveer un anticuerpo anti-DLL4 alternativo con afinidad mejorada”.

Sin embargo el documento D3 ya divulga anticuerpos humanizados anti-DLL4 cuya región variable de cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 30 (Pág. 32, Col.6, Párr. [15]), la cual como se evidencia en el alineamiento NO: 1 tiene una identidad del 99.16% con la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 10 de la solicitud, el documento D3 también enseña métodos para generar dichos anticuerpos humanizados y además sugiere como los anticuerpos humanizados pueden ser modificados por la sustitución de residuos adicionales para refinar u optimizar la especificidad, afinidad o capacidad (Pág. 34, Col. 10, Párr. [30-45]).

En consecuencia la persona del oficio normalmente versada en la materia según lo sugerido por los métodos divulgados en el documento D3, optimizaría mediante sustitución de aminoácidos la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 30 allí divulgada, para llegar al objeto de la reivindicación 16 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2011/0123532	1-13 y 18-23	Nivel inventivo
D2	US2011/0165162	1-13 y 18-23 14, 15 y 17	Nivel inventivo/Novedad
D3	US7750124	16	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de novedad

1. El señor solicitante reitera que la modificación en el capítulo reivindicatorio, particularmente para la reivindicación 14, ha limitado la misma y por lo tanto dicha reivindicación ya no se ve afectada en su novedad por lo divulgado en el documento D2.

Se aclara que tal y como se describió en el análisis de novedad, la reivindicación 14 sigue siendo anticipada en todas sus características esenciales por el documento D2 en razón a que este divulga un anticuerpo antagonista anti-DLL4 que contiene: un CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 1), un CDR2 de cadena pesada que comprende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3), un CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, Párr. [0021]), un CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 7), un CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO: 8) y un CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 9) (Pág. 2, Párr. [0021]), como es evidente las regiones determinantes de complementariedad de dicho anticuerpo divulgado por el documento D2 son las mismas que las reclamadas en la reivindicación 14 para el anticuerpo anti-DLL4 de la solicitud, y por lo tanto se considera que el anticuerpo reclamado por la solicitante no es nuevo y ya ha sido divulgado previamente por la anterioridad D2.

Argumentos con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio.

1. El señor solicitante argumenta que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de este siempre y cuando este conserve el principio de unidad de invención, así en el presente caso la estructura del anticuerpo a la que hacen referencia las reivindicaciones 3 y 11 establece un alcance máximo de variaciones del 10% de las secuencias reclamadas las cuales no se consideran de manera general o infinita.

Se aclara que si bien se reconoce el hecho de que un solicitante tiene el derecho a reclamar la totalidad de un concepto inventivo siempre y cuando este se encuentre cobijado bajo el principio de unidad de invención, el hecho de reclamar secuencias para las regiones variables de cadena liviana y pesada que comprendan variaciones de hasta el 10%, no presenta sustento en el capítulo descriptivo ya que el solicitante no demuestra la realización de mutaciones que generen variantes como las reclamadas, ni tampoco demuestra que dichas variantes posean el mismo efecto técnico atribuido a las secuencias específicas ya reclamadas. Adicionalmente no es posible establecer si dichas variantes pueden comprender regiones determinantes de la complementariedad diferentes a las definidas dentro de los CDRs evaluados en los ejemplos divulgados y por lo tanto no es posible para el examinador establecer para dichas CDRs algún efecto técnico asociado, por lo cual se considera procedente mantener la objeción por falta de claridad para las reivindicaciones 3 y 11.

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 2015-12-15

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

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  KEKFKRRVTLSVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCTIHYDDKYYPLMDYWGQGTLVTVS 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 L VTVS	138	
Sbjct	61			NQKFKGRVTF TT DTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDYDVGM DY WGQGT L VTVS	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	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKVEPWTFGGGTKVEIK				111
Sbjct 61	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKVEPWTFGGGTKVEIK				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-AMDYWGQGLVTVS				119
Sbjct 61	KEKFKRRVTLSDVKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYFCTIHY D Y MDYWGQGLVTVS				120
Query 120	S	120			
Sbjct 121	S	121			