

Respuesta a Requerimientos

1 Datos del Solicitante

Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 79782747-			

2 Dato de la Creación

Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
AGENTES DE LIGACIÓN A VEGF/DLL4 Y USOS DE LOS MISMOS	000000		14086819	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II

3	Texto de la Comunicación	RESPUESTA AL OFICIO No. 14877, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 050 DE FECHA 15 DE DICIEMBRE DE 2015. (SEGUNDO EXAMEN DE FONDO) P2014/000058
---	---------------------------------	--

4 Anexos

☒ Anexos

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 14-086.819

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “AGENTES DE UNIÓN A
VEGF/DLL4”**

Solicitante: ONCOMED PHARMACEUTICALS, INC.

Nuestra Ref.: P2014/000058

RESPUESTA AL OFICIO No. 14877, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 050 DE FECHA 15 DE DICIEMBRE DE 2015.

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, me permito presentar voluntariamente un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado con la respuesta al Primer Examen de Fondo radicada el 30 de octubre de 2015. Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado tiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 4, 5, 8, 13 a 16 y 23;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 4, 8, 12 y 14 que encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo, página 97 líneas 18 a 24; página 104 líneas 8 a 12; página 66 líneas 4 a 7 y en la antigua Reivindicación 6; y página 127 líneas 18, 19 y en la antigua Reivindicación 19, respectivamente;
- las nuevas Reivindicaciones 5 a 7, 9, 11 y 13 a 19 corresponden con las antiguas Reivindicaciones 6, 7, 9, 10, 12 y 17 a 22 respectivamente;
- la Reivindicación 1 se limitó a la definición específica de las variantes X₁, X₂, X₃ y X₄ que corresponden a las SEC ID NO:14, SEC ID NO:15, SEC ID NO:59 y SEC ID NO:65;

- la Reivindicación 2 se limitó en la CDR2 de cadena pesada a solamente la SEC ID NO:65;
- la expresión “*que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a*”, en las Reivindicaciones 3 y 10 (antigua Reivindicación 11), se reemplazó por “*que comprende*”.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador argumenta falta de claridad y sustento en el Capítulo Reivindicatorio porque:

- las representaciones estructurales X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden dar lugar a múltiples combinaciones y definiciones ambiguas;
- las Reivindicaciones 3 y 11 carecen de sustento porque se refieren a porcentajes de identidad de las secuencias que no permiten establecer la secuencia exacta a la que se refieren y adicionalmente, el Capítulo Descriptivo no demuestra que una molécula que tenga una estructura con esas características posea el efecto técnico reclamado;
- las Reivindicaciones 4, 5, 8 y 13 se refieren a un anticuerpo biespecífico mediante expresiones como “*se modifica para proveer la formación de heteromultímeros*” o “*se modifican basados en efectos electrostáticos*”, “*inhibe la ligación (...)*”, “*inhibe la señalización (...)*”, “*modula la angiogénesis*” o “*inhibe la ligación de VEGF a (...)*”, que se consideran resultados a alcanzar;
- el preámbulo de la Reivindicación 18 se refiere a una composición farmacéutica sin definirla adecuadamente con base en sus componentes y las proporciones de los mismos;
- las Reivindicaciones 19 y 21 hacen referencia a una célula sin definirla en términos de una línea celular, por lo cual podría ser considerada como una excepción a la patentabilidad;
- las Reivindicaciones 20 y 21 reclaman un vector o un polinucleótido sin definirlo por su secuencia completa de nucleótidos;
- la Reivindicación 22 se encabeza como un método sin definirlo mediante características como etapas o condiciones específicas.

b- i) En primer lugar, en respuesta a las objeciones del Examinador, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo

Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en particular sobre las Reivindicaciones 4, 5, 8, 13 a 16 y 23 que fueron eliminadas, con lo cual considero superadas las objeciones de claridad en relación con estas reivindicaciones.

ii) Adicionalmente, con el fin de facilitar el trámite y dar mayor claridad a la materia reivindicada, el CDR2 de cadena pesada fue definido a partir de su SEQ ID NO, por lo que la Reivindicación 1 incluye secuencias específicas de las 6 CDR, con lo cual considero superada la objeción del Examinador.

iii) Asimismo, las referencias a porcentajes de identidad de las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada, fueron eliminadas de las Reivindicaciones 3 y 10 (antigua Reivindicación 11), con lo cual considero superada la objeción de soporte sobre estas reivindicaciones, así como los argumentos del Examinador respecto a la claridad de estas reivindicaciones.

iv) Adicionalmente, respecto a las Reivindicaciones 16 a 19 (antiguas Reivindicaciones 19 a 22), me permito en primer lugar, señalar que el Examinador cometió un error en la numeración de las Reivindicaciones a las que hace referencia en los puntos 6 y 8 del análisis de las Reivindicaciones, por cuanto en el Capítulo Reivindicatorio estudiado, las Reivindicaciones que hacen referencia a células son las 19 y 22 (no 19 y 21 como indica el Examinador en el punto 6) y la reivindicación que hace referencia a un método es la Reivindicación 23, no la 22 como indica el Examinador en el punto 8.

Ahora bien, respecto a las objeciones del Examinador en relación con los polinucleótidos, vectores y células de estas reivindicaciones, me permito diferir de la opinión del Examinador, por cuanto, no puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En este punto, vale la pena señalarle al Examinador que la patentabilidad de los polinucleótidos, vectores o células hospederas reclamados en las nuevas Reivindicaciones 16 a 19, recae sobre la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1. Es decir, la presente invención reclama protección para cualquier polinucleótido, vector o célula hospedera siempre que lleve a la producción de los anticuerpos de la presente invención, pues es derecho del solicitante

reclamar protección en las reivindicaciones sobre cualquier modalidad que lo contenga, tales como plásmidos, vectores, células hospederas, etc.

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante también recordar que existe una relación directa entre la secuencia de una molécula de ácido nucleico y la secuencia de aminoácidos que dicha secuencia codifica. Así las cosas, cualquier persona versada en la materia sabe que la información genética, se escribe a partir de cuatro letras que corresponden a las bases nitrogenadas (A, C, G y T), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y está encargado de codificar **un aminoácido o un símbolo de puntuación (comienzo o parada)**. Además, dicha persona conoce que existe un código genético, y cuál codón, de los 64 codones existentes codifica cada uno de los 20 aminoácidos. Siendo así, es claro para una persona versada en la materia definir un polinucleótido a partir de la secuencia de aminoácidos que dicho polinucleótido codifica, pues cualquier persona versada en la materia está en capacidad de deducir una secuencia de polinucleótidos a partir de la secuencia de aminoácidos que ella codifica.

Por lo tanto, reclamar en reivindicaciones dependientes vectores, ácidos nucleicos y células hospederas que contienen el anticuerpo de la invención no le resta claridad al Capítulo Reivindicatorio pues hacen referencia a modalidades que hacen parte del concepto inventivo desarrollado en la presente solicitud, abarcando cualquier forma del polipéptido de la presente invención o cualquier modalidad que lo contenga. Así, la solicitud del Examinador de incluir tales definiciones solamente restringe el derecho del inventor de reclamar protección sobre cualquier modalidad que contenga el concepto inventivo desarrollado, como es el caso de los vectores, células hospederas o las secuencias que codifican el polipéptido reclamado.

En otras palabras, la patentabilidad de dichas moléculas de ácido nucleico recae precisamente en la novedad y nivel inventivo de los polipéptidos, más no en sus secuencias de nucleótidos específicas. De hecho, solicitar la inclusión de tales secuencias solamente limita el derecho del solicitante a reclamar protección sobre el concepto inventivo desarrollado, porque, como ya se explicó anteriormente, los polipéptidos reclamados provienen de diferentes arreglos de nucleótidos, de acuerdo al código genético, obteniendo en todos los casos, los mismos polipéptidos reclamados.

Aplicando el mismo principio a la célula y al vector, es posible afirmar que con la definición de la característica esencial, en este caso la secuencia de aminoácidos de la Reivindicación 1, es suficiente para que una persona versada en la materia pueda diferenciar el vector y la célula

huésped reclamadas, de cualquier otro vector y célula huésped existente en el estado de la técnica.

A la luz de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, y considero que las reivindicaciones relacionadas con las moléculas de ácido nucleico, vectores y células hospederas son perfectamente válidas pues pretender proteger el derecho del inventor a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y son ampliamente utilizadas en este tipo de solicitudes, por lo que no afectan la claridad ni el alcance de la materia reclamada.

v) Respecto a las composiciones farmacéuticas reclamadas en la Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 19), me permito llamar la atención del Examinador sobre la Guía de la SIC que establece que “Si el objeto de la solicitud es *un nuevo compuesto*, el solicitante *tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto*”¹ (negrilla y subrayado fuera de texto). La misma Guía de la SIC también establece que si “la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, *el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales*”² (negrilla y subrayado fuera de texto).

Entendiendo que los anticuerpos de la presente invención corresponden al objeto de la presente invención y la solución al problema técnico, es claro que la patentabilidad de dichas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1, más no en la formulación como tal y los ingredientes específicos que puedan contener. Es decir, la Reivindicación 15 reclama una composición (cualquier composición), cuya característica técnica principal es que contiene los anticuerpos de la presente invención, sin limitación alguna a excipientes, porcentajes o condiciones, y sin importar la forma de dosificación en la que se presente, por lo que considero superada la objeción relacionada con dicha reivindicación.

Finalmente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.7.3, página 94. 2014.

² Ibídem. Sección 2.6.5.4, página 76. 2014.

3. a- El Examinador argumenta que la invención carece de unidad de invención porque se refiere a tres grupos inventivos:

- 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 a 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 ID 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.

- Grupo II: 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.

- 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.

El Examinador señala que se identificaron tres invenciones que hacen referencia a dos anticuerpos de estructura monoespecífica que se dirigen a los antígenos VEGF y DLL4

respectivamente y un anticuerpo de estructura biespecífica que se dirige a ambos antígenos VEGF y DLL4. Se identifican tres tipos de estructuras que no comparten el concepto común de unión a los antígenos VEGF y DLL4.

b- En respuesta a la objeción del Examinador, me permito nuevamente llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, según lo señalado en el numeral 1 del presente escrito, en el cual, con el fin de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 14 – 16 que correspondían al tercer grupo inventivo (anticuerpos anti-DLL4).

En ese mismo sentido, me permito señalarle al Examinador que los grupos identificados como Grupo I y Grupo II tienen unidad de invención por cuanto el concepto inventivo del Grupo 2 de un anticuerpo anti-VEGF novedoso, abarca también los anticuerpos biespecíficos del Grupo 1.

Al respecto es importante señalar que la persona medianamente versada en la materia entiende que un anticuerpo biespecífico es un tipo de anticuerpo. Esto se encuentra claramente definido en el Capítulo Descriptivo, página 32, líneas 10, 11, 21 y 22 donde se especifica: “El término *“anticuerpo”* como se usa en la presente se refiere a (...), anticuerpos multiespecíficos tales como anticuerpos biespecíficos, (...)”, así como también en la Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 17), donde se reclama que el anticuerpo anti-VEGF del supuesto Grupo 2, puede ser un anticuerpo biespecífico. De esta manera, el anticuerpo biespecífico del Grupo 1 comprende el sitio novedoso de unión a antígeno anti-VEGF del anticuerpo anti-VEGF del supuesto Grupo 2. En ambas Reivindicaciones, la Reivindicación 1 del supuesto Grupo 1 y la Reivindicación 10 del supuesto Grupo 2, se reclama un sitio de unión a antígeno que se une específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF) y comprenden una CDR1 de cadena pesada que comprende NYWMH (SEC ID NO:17), una CDR2 de cadena pesada que comprende DINPSNGRTSYKEKFKR (SEC ID NO:18), una CDR3 de cadena pesada que comprende HYDDKYYP LMDY (SEC ID NO:19), una CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEC ID NO:20), una CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEC ID NO:21), y una CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEC ID NO:22), es decir, tienen las mismas características técnicas estructurales.

Por lo tanto, los supuestos Grupos 1 y 2 tienen unidad de invención porque el concepto inventivo del anticuerpo anti-VEGF novedoso de conformidad con la Reivindicación 10 abarca cualquier forma del anticuerpo reclamado, incluyendo un anticuerpo biespecífico que se une a VEGF y DLL4. En consecuencia, el Capítulo Reivindicatorio cumple con el requisito de unidad de invención.

4. a- El Examinador considera que la Reivindicación 14 carece de novedad a la luz de US2011/0165162 (D2).

El Examinador considera que las características esenciales del anticuerpo de la Reivindicación 14 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual enseña un anticuerpo anti-DLL4 útil para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende una mutación K-ras, el cual puede comprender un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano. Asimismo, ya que las Reivindicaciones dependientes 15 y 17 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la Reivindicación 14, tampoco se consideran nuevas.

b- Frente a esta objeción me permito señalar que la Reivindicación 14 fue eliminada, de tal manera que el anticuerpo divulgado en D2 ya no anticipa o afecta la novedad de la invención como lo argumenta el Examinador en su objeción de novedad (punto 7) y en su respuesta a los argumentos del Solicitante (punto 9) del segundo Examen de Fondo. Por lo tanto, la novedad de la invención debería ser reconocida.

5. a- El Examinador considera que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2011/0123532 (D1), D2 y US7750124 (D3).

i) El Examinador argumenta que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 ya que divulga un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a DLL4 y VEGF que comprende las secuencias de unión para VEGF SEQ ID NO: 17 o 18 y la secuencia de unión a DLL4 SEQ ID NO: 19. Adicionalmente el documento D1 divulga los polinucleótidos que codifican el anticuerpo biespecífico, los vectores para la expresión de las moléculas heteromultiméricas, las células huésped que comprenden dichos polinucleótidos y las composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo y un portador farmacéuticamente aceptable y los métodos para la preparación de los anticuerpos.

El Examinador considera que la diferencia entre la invención y el anticuerpo biespecífico divulgado en D1, consiste en que la solicitud se refiere a secuencias específicas de CDRs para las regiones variables de cadena pesada y liviana. El efecto que se logra al incluir dichas secuencias es una unión específica de afinidad mejorada por VEGF y DLL4 que permite mejorar la actividad antitumoral. Adicionalmente los ejemplos divulgados en el Capítulo Descriptivo evidencian que los anticuerpos biespecíficos 219R45-MB-21M18 y 19R45-MB-21R79 se ligan a

ambos antígenos con mayor afinidad de unión que los anticuerpos biespecíficos 219R45-MB-21R75 y 219R45MB-21R83, los cuales únicamente muestran una afinidad de unión hace el DLL4 humano.

De esta manera, el Examinador formula el problema técnico objetivo de la presente invención como “*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, D2 ya divulgaba un anticuerpo que se une a DLL4 y antagoniza su función (D2, pág. 2, párr. [0021]), que comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH-1 (SEQ ID NO: 1), una CDR2 de cadena pesada que comprende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) donde X₁: Serina, X₂: Serina, X₃: Asparagina y X₄: Glicina, y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, párr. [0021]); y (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende 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), las cuales corresponden a las mismas secuencias de aminoácidos características de las regiones determinantes de complementariedad CDRs reclamadas en la presente solicitud.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, incluiría el anticuerpo anti-DLL4, que comprende regiones determinantes de complementariedad CDRs divulgado en D2, en un método para la producción de un anticuerpo biespecífico anti-VGEF y anti-DLL4 como el divulgado en D1 para llegar al objeto de la Reivindicación 1, por lo cual ésta se considera obvia. Las Reivindicaciones 1 a 13 y 18 a 23 no adicionan características técnicas que hagan inventiva la Reivindicación 1, por lo tanto también se consideran obvias.

ii) Por otra parte, el Examinador señala que la Reivindicación 16 carece de nivel inventivo a la luz de D3, de acuerdo con la siguiente comparación:

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)

D3 se considera el arte previo más cercano a la Reivindicación 16 porque divulga un anticuerpo que se une específicamente al ligando 4 tipo delta humano DLL4 (Pág. 70, Rev. 1), que 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). El Examinador indica que 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, para lo cual el Examinador presenta los alineamientos NO: 1 y 2.

Alineamiento NO: 1

```
CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_10      QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAP
US7750124B2_30    QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHVKQAP
*****

SEQ_ID_NO_10      GQGLEWIGYIANYNRATNYNQKFKGRVTFITDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD
US7750124B2_30    GQGLEWIGYISSYNGATNYNQKFKGRVTFITDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYD
*****:.*

SEQ_ID_NO_10      YDVGMDYWGQGTLLTVSS
US7750124B2_30    YDVGMDYWGQGTLLTVSS
```

Alineamiento NO: 2

```
CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_12      DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGS
US_7750124_B2_12  DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFMKWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGS
*****

SEQ_ID_NO_12      GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKEIK
US_7750124_B2_12  GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKEIK
*****
```

Por lo tanto, la diferencia entre la Reivindicación 16 y D3 consiste en que el anticuerpo de la invención comprende una región variable de cadena pesada SEC ID NO: 10, 58 o 64. El efecto que se logra con la inclusión de esta secuencia específica es una unión de afinidad mejorada para DLL4. El Examinador plantea el problema técnico a resolver como: “como proveer un anticuerpo anti-DLL4 alternativo con afinidad mejorada”.

Sin embargo, D3 ya divulga anticuerpos anti-DLL4 que comprenden la SEC ID NO: 30 en la región variable de cadena pesada, la cual tiene una identidad del 99.16% con la región variable de cadena pesada de DEC ID NO:10 de la invención, así como los métodos para generar dichos anticuerpos. D3 también sugiere cómo se pueden modificar estos anticuerpos para refinar u optimizar su especificidad, por sustitución de residuos adicionales. Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia utilizaría los métodos divulgados en D3 para optimizar mediante sustitución de aminoácidos la región variable de cadena pesada SEC ID NO: 30 para llegar al objeto de la Reivindicación 16 de la invención, por lo cual esta se considera obvia.

b- i) En cuanto a la Reivindicación 1, en primer lugar, me permito señalar que la presente invención reclama 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 las 3 CDR que comprende el primer sitio de ligación a antígeno son: 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); y las 3 CDR que comprende el segundo sitio de ligación a antígeno son: 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 SEQ YIANYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:14), YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO:15), YIAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO:59), o YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:65), y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16); y en donde tanto el primero como el segundo sitio de ligación a antígeno comprenden 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).

iii) Una vez entendida la invención, en respuesta a la objeción sobre la falta de nivel inventivo de la presente solicitud, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador y me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC³. La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

De acuerdo con lo señalado por el Examinador, D1 va a ser tomado como arte previo más cercano a la invención, porque divulga métodos para elaborar moléculas heteromultiméricas como anticuerpos biespecíficos y composiciones que las contengan (Resumen).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

La presente invención difiere de D1 en que D1 no divulga un anticuerpo anti-VEGF que comprende las secuencias de aminoácidos específicas de las CDR de cadena pesada del primer sitio de ligación (VEGF), definidas en las secuencias SEQ ID NO: 17, 18, 19 de la Reivindicación 1: 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). Esto es, D1 no proporciona evidencias o sugerencias que llevarían a la persona medianamente versada en la materia a incluir como parte de un anticuerpo biespecífico, las secuencias particulares de las SEQ ID NO: 17, 18, 19, pues de hecho, D1 no sugiere o enseña dichas secuencias específicas.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto es importante señalar que la presente invención se trata de un anticuerpo biespecífico, es decir de una única molécula que comprende una sección específica para un blanco terapéutico y otra sección específica para un blanco terapéutico diferente. En particular, las secuencias particulares de las SEC ID NO: 17, 18, y 19, le confieren al anticuerpo la mayor afinidad de unión en el primer sitio de unión que se une a VEGF como se evidencia en el Ejemplo 1. Los anticuerpos de la presente invención tienen capacidad para inhibir las funciones de señalización y/o proliferación inducidas tanto por VEGF como por DLL4, como se evidencia en el Ejemplo 4.

Adicionalmente, contrario al entendimiento del Examinador, el Capítulo Descriptivo demuestra que los anticuerpos biespecíficos 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83 muestran afinidad para hVEGF y hDLL4 de forma simultánea, tal y como se encuentra demostrado en el Ejemplo 2. Por lo tanto, me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados sorprendentes obtenidos por el anticuerpo biespecífico de la presente invención, tal como se describe en los Ejemplos 1, 3 a 5, 7 y 9 a 11 del Capítulo Descriptivo:

- el Ejemplo 1 muestra las afinidades de unión de los anticuerpos anti-VEGF/anti-DLL4. En particular, la Tabla 3 ilustra la actividad sobre VEGF y DLL4 humana

y de ratón de los anticuerpos 219R45-MB-21M18, 219R45-MB-21R79. El primer sitio de unión de dichos anticuerpos (el que se une a VEGF) es igual al de los anticuerpos 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83, pero se diferencian en la estructura del segundo sitio de unión (el que se une a DLL4), en particular, en la estructura del CDR2 de cadena pesada, como se evidencia en las Figuras 1A y 1B. La actividad de los 4 anticuerpos sobre DLL4 humana, en particular la de los anticuerpos 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83, se evidencia en la Tabla 4;

- el Ejemplo 3 demuestra que los anticuerpos de la invención inhiben la proliferación de HUVEC inducida por VEGF;
- el Ejemplo 4 evidencia la capacidad de los anticuerpos de la presente invención para inhibir ambas funciones de señalización y/o proliferación inducidas tanto por VEGF como por DLL4;
- el Ejemplo 5: demuestra la utilidad de la orientación simultáneamente DLL4 y VEGF con un anticuerpo biespecífico.
- el Ejemplo 7 describe un ensayo de potencia basado en ELISA para los anticuerpos biespecíficos que requiere la unión simultánea a hVEGF y hDLL4. En este ensayo, se añaden los complejos anticuerpo-DLL4 biespecíficos a una placa recubierta de VEGF, cualquier complejo anticuerpo biespecífico-DLL4 no unido es eliminado por lavado repetido, y se mide la presencia de DLL4. El DLL4 sólo se puede detectar en la placa si el anticuerpo biespecífico se une a VEGF y DLL4 simultáneamente. La potencia detectada de 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83 en este ensayo muestra que estos se unen simultáneamente a VEGF y DLL4. De hecho, en este ensayo 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83 fueron más potentes que 219R45-MB-21M18, del cual se demostró su habilidad para unirse a VEGF y DLL4 simultáneamente en el Ejemplo 2.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede dar como probado que los anticuerpos de la presente invención tienen actividad y se unen efectivamente tanto a VEGF como a DLL4 humanos.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

El Examinador formula el siguiente problema técnico: *“como proveer un anticuerpo biespecífico alternativo que se une a los antígenos VEGF y DLL4 e inhiba la señalización inducida a través de Notch y el crecimiento tumoral”*, el cual deja de lado el verdadero efecto técnico de la presente invención.

En este punto, me permito recordarle al Examinador que la Guía de la SIC señala que “el problema técnico objetivo se plantea en términos de “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano **para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?**”⁴

Sin embargo, a pesar de los lineamientos de la Guía, el Examinador no tiene en cuenta el verdadero efecto técnico de la invención, que aunque trata de mencionarlo dentro del examen como: “una unión específica, de afinidad mejorada para los antígenos VEGF y DLL4 que permite actividad antitumoral mejorada”, deja de lado la característica de la simultaneidad de la unión a los dos antígenos, lo que en últimas permite que los anticuerpos biespecíficos inhiban la proliferación inducida por VEGF y también la señalización de Notch inducida por DLL4.

Adicionalmente, el MAP señala que para definir de forma adecuada el problema técnico éste se debe definir “sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁵. Sin embargo, el Examinador ignora este requisito dentro de su planteamiento, ya que señala que el anticuerpo es biespecífico, que hace parte de la solución planteada por la presente invención para inhibir la señalización Notch y para modular la angiogénesis, haciendo la invención obvia.

Por lo tanto, me permito reformular el problema técnico de la siguiente manera: “proporcionar anticuerpos que se unen específicamente a tanto VEGF humano como DLL4 humano y que modulan la angiogénesis e inhiben la señalización Notch”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Bien establece la guía de la SIC que “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Así las cosas, y a la luz de los resultados mencionados anteriormente, es evidente que D1, ni en combinación con D2, sugieren a la persona medianamente versada en la materia cómo desarrollar la materia aquí reclamada sin requerir esfuerzos intelectuales adicionales.

D2 da a conocer anticuerpos activos como antagonistas DLL4 y dicho documento simplemente no hace referencia o siquiera menciona anticuerpos biespecíficos con un primer sitio de unión específica a VEGF, y un segundo sitio de unión específica a DLL4, como los anticuerpos de la presente invención. De hecho, las enseñanzas de D2 no llevarían a la persona medianamente versada en la materia a anticuerpos biespecíficos, ya que existiría el sesgo para producir anticuerpos estructuralmente diferentes, que no superaría el problema de proporcionar anticuerpos biespecíficos anti-VEGF/anti-DLL4. De hecho, D2 llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar solamente anticuerpos antagonistas de DLL4.

Por lo tanto, D1 y/o D2 no enseñan un anticuerpo biespecífico que se une específicamente VEGF humano y DLL4 humana, donde además el anticuerpo biespecífico contiene las CDRs específicas del anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1.

En consecuencia, nada en D1 o D2 enseña o sugiere un anticuerpo anti-VEGF que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada de SEC ID NO: 17, 18 y 19 de la Reivindicación 1. Puesto que la estructura del anticuerpo biespecífico de la Reivindicación 1 era imposible de predecir a partir de las enseñanzas del arte previo citado, esta resulta inventiva a la luz de D1 y D2.

De hecho, el Examinador no explica técnicamente cómo llega a la conclusión de que:

“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-VEGF 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.”

Partiendo del hecho de que D1 enseña secuencias estructuralmente diferentes a las de la presente invención, y D2 describe anticuerpos anti-DLL4, es decir, no es claro de qué manera la persona medianamente versada en la materia podría derivar de manera obvia las estructuras, que corresponden a características esenciales de la invención, a partir de un documento que enseña secuencias diferentes, por lo tanto, solicito al Examinador que en caso de mantener su objeción

respecto al nivel inventivo, explique de forma detallada de qué manera a partir de las enseñanzas de D1 y D2 se obtendrían las estructuras del anticuerpo de la presente invención.

ii) Ahora bien, el hecho de que la estructura específica del anticuerpo reivindicado no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerda completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el MAP. En este punto vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.⁶

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. Aplicando lo anterior al presente caso, en vista de que D1 y D2 no describen anticuerpos siquiera parecidos a los aquí reclamados y mucho menos enseñan la posibilidad de desarrollar anticuerpos con actividad biespecífica, la persona medianamente versada en la materia no podría haber llegado a la presente invención de manera obvia, evidente, o inequívocamente basándose en D1 o D2. A lo sumo, lo que la persona medianamente versada en la materia se encontraría en la técnica anterior es una invitación a tratar de utilizar herramientas conocidas en la técnica para investigar componentes adicionales y la existencia de posibles moléculas que pueden mostrar propiedades mejoradas. Adicionalmente, a partir de la información disponible en D1 y D2, dicha persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir que los anticuerpos con ciertas características estructurales podrían tener la actividad farmacológica demostrada a lo largo del Capítulo Descriptivo y que se ha puntualizado en el presente memorial, por lo que la materia aquí reivindicada reviste nivel inventivo.

iv) Finalmente, en vista de las diferencias estructurales de la presente invención y los 2 documentos citados, vale la pena notar que en al momento de realizar el examen de fondo, el Examinador debe regirse por lo estipulado en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) en cuanto a la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar, de

⁶Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁷Ibidem. Sección 10.8.1.

manera obvia, los anticuerpos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las composiciones de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el Manual Andino de Patentes (MAP), que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...(el Examinador) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁸ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, resulta evidente que el Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda de las características esenciales aquí reclamadas en diferentes documentos, particularmente, en D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que D1 divulga métodos para elaborar anticuerpos biespecíficos que no comprenden las SEQ ID NO: 17, 18 y 19 de la presente invención, y D2 solamente divulga anticuerpos anti-DLL4.

Por lo tanto, en el presente caso, es claro que ninguno de D1 o D2 divulgan los anticuerpos específicos de la presente invención. Por consiguiente, la materia reclamada resulta inventiva a

⁸ Ibídem, Sección 10.2.1

la luz de D1 y D2. De hecho, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 habría estado motivada a desarrollar anticuerpos estructuralmente diferentes de los aquí reclamados.

v) Por otra parte, en lo que respecta a la objeción sobre el nivel inventivo de la Reivindicación 16, teniendo en cuenta las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como ya se ha mencionado a lo largo del presente escrito, la Reivindicación 16 fue eliminada, con lo cual se supera la objeción del Examinador y el documento D3 ya no afecta el nivel inventivo de la invención.

6. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido concedido el privilegio de patente por parte de las Oficina de Patentes de Estados Unidos (US8858341), Australia (2013201095) y Sudáfrica (2014/02890). De igual manera se ha recibido notificación de concesión sobre la solicitud US No. 14/476,582.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que la Oficina de Patentes de Invención debe emplear.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. 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 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 YIANYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:14), YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO:15), YIAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO:59), o YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:65), y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16); y
en donde tanto el primero como el segundo sitio de ligación a antígeno comprenden 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).
2. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el segundo sitio de ligación a antígeno comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 13), una CDR2 de cadena pesada que comprende YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 65), y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16).
3. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 1 , que comprende:
 - (a) una primera región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 11;
 - (b) una segunda región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 58, o SEQ ID NO: 64; y
 - (c) una primera y segunda región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 12.

4. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado porque comprende:

- a) una primera región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:11;
- b) una segunda región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:64; y
- c) una primera y segunda región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID

NO:12.

5. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, caracterizado porque es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo IgG1, o un anticuerpo IgG2.

6. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, caracterizado porque comprende una primera región constante IgG2 humana con sustituciones de aminoácidos en las posiciones que corresponden a las posiciones 249 y 288 de SEQ ID NO: 42, en donde los aminoácidos se reemplazan con glutamato o aspartato, y la segunda región constante IgG2 humana con sustituciones de aminoácido en las posiciones que corresponden a las posiciones 236 y 278 de SEQ ID NO: 42, en donde los aminoácidos se reemplazan con lisina.

7. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

- a) una cadena pesada de SEQ ID NO: 7;
- b) una cadena pesada de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 56, o SEQ ID NO: 62; y
- c) dos cadenas ligeras de SEQ ID NO: 8.

8. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizado porque comprende:

- a) una cadena pesada de SEQ ID NO: 7;
- b) una cadena pesada de SEQ ID NO: 62; y
- c) dos cadenas ligeras de SEQ ID NO: 8.

9. Un anticuerpo aislado que se liga específicamente al VEGF humano, caracterizado porque comprende:

- a) 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); 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).
10. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizado porque comprende:
- a) una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:11; y
- b) una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:12.
11. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizado porque comprende:
- (a) una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 49 o SEQ ID NO: 7; y
- (b) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 8.
12. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizado porque comprende:
- (a) una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 49; y
- (b) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 8.
13. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 9 o 10, caracterizado porque es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo IgG1, un anticuerpo IgG2, o un fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de ligación a antígeno.
14. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 11 o 12, caracterizado porque es un anticuerpo monoclonal.
15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.
16. Una célula hospedera, caracterizada porque comprende o produce el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-14.

17. Una molécula de polinucleótido aislada, caracterizada porque comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-14.

18. Un vector caracterizado porque comprende polinucleótido de conformidad con la Reivindicación 17.

19. Una célula hospedera caracterizada porque comprende el polinucleótido de conformidad con la Reivindicación 17.
