

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 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. 6943, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 025
DE FECHA 23 DE JUNIO DE 2015
(PRIMER 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 05 de diciembre de 2014.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto presenta las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 10 y 24;
- en la Reivindicación 9 se eliminó la expresión "que se liga específicamente a VEGF humano y DLL4 humano";
- la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 15) se limitó de tal manera que en la cadena pesada las variables X_1 es alanina, X_2 es asparagina o glicina, X_3 es lisina y X_4 es arginina;

- las demás reivindicaciones y dependencias se reenumeran de acuerdo a las limitaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, corresponde a una limitación de la invención.

2. a- El Examinador señala que el título contiene la palabra “*usos*” los cuales son considerados como materia no patentable, por lo cual sugiere hacer la corrección necesaria.

b- Atendiendo la sugerencia del Examinador, me permito modificar el título de la presente solicitud como sigue:

“AGENTES DE UNIÓN A VEGF/DLL4”

3. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 3 y 12 no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo, ya que hacen referencia a porcentajes de similitud de las secuencias de la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo biespecífico. El Examinador señala que la materia se debe definir por sus características esenciales;
- las Reivindicaciones 4, 5, 8 y 14 definen el anticuerpo biespecífico en términos de resultados a alcanzar, indicando que los dominios se modifican para promover la formación de heteromultímeros, basados en efectos electrostáticos. Además la materia reclamada se caracteriza en términos de su mecanismo de acción;
- la Reivindicación 10 define un anticuerpo biespecífico en términos de elementos del Capítulo Descriptivo que corresponden a los nombres de los anticuerpos biespecíficos reclamados. El Examinador recuerda una vez más que la materia se debe definir mediante sus características técnicas esenciales;
- las Reivindicaciones 1, 9 y 10 reclaman un anticuerpo biespecífico en más de una reivindicación independiente. El Examinador argumenta que sólo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la Reivindicación 19 no define la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas;
- las Reivindicaciones 20 y 23 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular;
- la Reivindicación 21 no especifica las respectivas secuencias de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo biespecífico;
- la Reivindicación 22 no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 10 y 24, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

ii) Respecto a los porcentajes de identidad de las Reivindicaciones 3 y 11 (antigua Reivindicación 12), me permito señalar que la Reivindicación 3 es dependiente a la Reivindicación 1, la cual reclama un anticuerpo biespecífico que se encuentra completamente definido mediante los 6CDR de cadenas ligera y pesada. De forma similar, la Reivindicación 11 es dependiente de la Reivindicación 10, la cual reclama un anticuerpo mediante los 6CDR de cadenas ligera y pesada del mismo.

Ahora bien, me permito recordarle respetuosamente al Examinador 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, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse extensas o de poca claridad. Así, en el presente caso, la estructura del anticuerpo al que hacen referencia las Reivindicaciones 3 y 11 se encuentra completamente las Reivindicaciones 1 y 10, de las cuales dependen. Es decir, las Reivindicaciones 1 y 10 establecen el alcance máximo de la presente invención, por lo que las variaciones de 10% de las secuencias reclamadas en las Reivindicaciones 3 y 11 no son de manera general e infinita, sino teniendo en cuenta las limitaciones impuestas por las Reivindicaciones 1 y 10 de las cuales dependen.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Adicionalmente, las Reivindicaciones 1 y 10 reclaman el concepto inventivo de la presente invención, que corresponde a anticuerpos definidos por las CDRs incluidas en dichas reivindicaciones. Es claro que la actividad de los anticuerpos que presenten dichas CDRs se mantiene de forma general, por lo que variaciones en un 10% de la secuencia de las regiones variables de cadena pesada y liviana también mantendrán la actividad, siempre que incluyan los CDRs. En el presente caso, las reivindicaciones que incluyen el lenguaje de homología (Reivindicaciones 3 y 11) son dependientes de las reivindicaciones que reclaman los CDRs (Reivindicaciones 1 y 10), por lo que es claro que las secuencias allí incluidas comprenden las secuencias de las CDRs, y entonces, también mantienen la actividad y especificidad.

iii) De otra parte, y respecto a los resultados a alcanzar de las Reivindicaciones 4, 5, 8 y 13 (antigua Reivindicación 14) en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.¹ En el mismo sentido, la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC) señala respecto a los resultados a alcanzar que: *“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*.²

De esta manera, es evidente que las Reivindicaciones 4, 5, 8 y 13, que reclaman resultados a alcanzar, son válidas a la luz de las directrices del MAP y del Instructivo de la SIC citadas anteriormente, pues éstas son dependientes de la Reivindicación 1 que especifica las características estructurales esenciales del anticuerpo biespecífico de la presente invención. Es decir, dichas reivindicaciones dependientes no pretenden reclamar un resultado alcanzado por cualquier proteína, anticuerpo o molécula que tenga la capacidad de enlazarse a VEGF y DLL4, sino resultados alcanzados específicamente por los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1. Dichas reivindicaciones que reclaman resultados a alcanzar deben ser analizadas bajo la premisa que son reivindicaciones **dependientes**, que *per se* ya incluyen las características esenciales de la invención, de tal forma que el objeto de protección de dichas reivindicaciones dependientes recaería no solamente en el resultado a alcanzar como tal, sino estaría limitado y en función necesariamente de lo contenido en la reivindicación independiente, es decir, de las características esenciales que delimitan el alcance de la invención.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Sección 2.6.5.8. Página 79.

En este sentido, me permito señalar que la materia contenida en las Reivindicaciones 4, 5, 8 y 13 corresponden a modalidades **preferidas** de la invención. De manera particular, en dichas reivindicaciones dependientes, el polipéptido reclamado ya se encuentra previamente definido mediante los 6CDRs definidos en la nueva Reivindicación 1 (de la cual dependen), y especifican la secuencia particular de aminoácidos que lo comprenden. Al respecto, me permito señalar respetuosamente que de acuerdo con la Guía de la SIC, en una **reivindicación dependiente** “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”³ y además “contiene **todas** las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que **limitan el objeto a proteger**”⁴ (subrayado y negrilla fuera de texto). Por lo tanto, la única función de las reivindicaciones dependientes, como las Reivindicaciones 4, 5, 8 y 13, es sencillamente indicar las modalidades particulares de la invención (que ya están incluidas *per se* en la Reivindicación 1), lo cual hace mucho más evidente la infracción de la patente ante un eventual litigio judicial por infracción. En el presente caso, insisto en que dichas reivindicaciones dependientes son completamente aceptables, y dado que están acompañadas de las características esenciales de la invención, deben ser aceptadas.

iv) El Examinador objetó las Reivindicaciones independientes 1, 9, y 10 bajo el argumento que solamente se permite una única reivindicación independiente en el Capítulo Reivindicatorio. Con el único fin de facilitar el trámite, me permito resaltar que la nueva Reivindicación 9 se ha modificado de tal manera que ahora depende de la Reivindicación 1, y la Reivindicación 10 fue eliminada, tal como lo mencioné anteriormente, por lo que considero superada la objeción.

v) Respecto a las composiciones farmacéuticas reclamadas en la Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 19), llamo nuevamente 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**”⁵ (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*

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

⁴ Ibidem.

⁵ 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.

compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales⁶ (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 18 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, condiciones y sin importar la forma de dosificación en la que se presente, por lo que considero superada la objeción relacionada con dicha reivindicación.

De forma similar, la patentabilidad de los polinucleótidos, vectores o células hospederas reclamados en las nuevas Reivindicaciones 19 a 22, recae también 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.

⁶ Ibidem. Sección 2.6.5.4, página 76. 2014.

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 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 nucleótidos 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.

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.

4. a- El Examinador considera que la presente invención carece de novedad a la luz de las patentes US2011/0165162 (D2) y US7750124 (D3).

En primer lugar, el Examinador considera que la Reivindicación 15 carece de novedad porque la materia allí reclamada ya había sido divulgada en D2, el cual divulga un anticuerpo antagonista que se une específicamente a DLL4 humano (D2, pág. 2, párr. [0020]), útil para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende una mutación K-ras (D2, pág. 30, Reivindicación 1).

De otra parte, el Examinador señala que las características esenciales de la Reivindicación 24 ya habían sido divulgadas en D3, el cual divulga un anticuerpo que se une específicamente al ligando 4 similar a delta humano DLL4 humano, el cual afecta el crecimiento de un tumor cancerígeno (D3, columna 4, párr. [0003]). El Examinador muestra las alineaciones entre las secuencias divulgadas en D3 y las secuencias reclamadas en la presente solicitud:

unnamed protein product
Sequence ID: IcdQuery_41713 Length: 119 Number of Matches: 1

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

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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHAVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATIN	79			
Subject: 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTAYYIHAVKQAPGQGLEWIGYISSYNGATIN	60			
Query: 80	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDOTAVVYCARDYDYDVGHDYWGQGLVTVSS	138			
Subject: 61	NQKFKGRVFTTDTSTSTAYMELRSLRSDOTAVVYCARDYDYDVGHDYWGQGLVTVSS	119			

Query: SEQ ID NO: 30 de D3
Sbjct: SEQ ID NO: 9 de la presente solicitud

unnamed protein product
Sequence ID: IcdQuery_27025 Length: 111 Number of Matches: 1

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

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	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFNIKVFQKPGQPKLLIYAASNQGS	60			
Subject: 1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCRASESDNYGISFNIKVFQKPGQPKLLIYAASNQGS	60			
Query: 61	GVPDRFSGSGSDFTLTISLQAEDIVAVVYCCQSKVEPHTFGGGKVEIK	111			
Subject: 61	GVPDRFSGSGSDFTLTISLQAEDIVAVVYCCQSKVEPHTFGGGKVEIK	111			

Query: SEQ ID NO: 12 de D3
Sbjct: SEQ ID NO: 12 de la presente solicitud

b- En primer lugar me permito llamar la atención del Examinador, una vez más, sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. En particular la Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 15) ha sido limitada de tal manera que relama que las variables de las secuencias de aminoácidos son: X₁ es alanina, X₂ es asparagina o glicina, X₃ es lisina y X₄ es el ácido aspártico o la arginina. Contrario a lo señalado por el Examinador, luego de las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el anticuerpo divulgado en D2 ya no anticipa o afecta la novedad del anticuerpo de la Reivindicación 14.

Así las cosas, me permito recordarle al Examinador que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

de las características de la invención.⁷ De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁸ En el presente caso, nada en D2 o D3 divulga explícitamente las estructuras específicas de los anticuerpos de la presente invención, por lo que dicha materia es novedosa.

De otra parte, la Reivindicación 24 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado. En consecuencia, D3 no afecta la novedad de la presente invención.

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

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 y un método de preparación del mismo a partir de dos dominios de inmunoglobulina CH3 seleccionados de IgG e IgG2 (D1, pág. 2, párr. [0014], [0023] y [0024]). Un primer polipéptido constante de inmunoglobulina IgG2 comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 249 y 288, los cuales son remplazados por glutamato o aspartato, y un segundo polipéptido constante de inmunoglobulina IgG2 comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 236 y 278, en donde dichos aminoácidos son remplazados por lisina (D1, pág. 1, párr. [0012]).

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

El Examinador considera que la diferencia entre la invención y el anticuerpo biespecífico divulgado en D1, consiste en las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad CDRs, que caracterizan dicho anticuerpo en la región variable de cadena

⁷ Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>

⁸ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

pesada y en la región variable de cadena ligera. Por lo tanto, el efecto que se logra es mejorar la afinidad de unión al antígeno VEGF y DLL4 humano, demostrando actividad anti-tumoral mejorada.

De esta manera, el Examinador formula el problema técnico objetivo de la presente invención como “Cómo proveer un anticuerpo biespecífico que comprende un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano y un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 alternativo, que sea capaz de inhibir la señalización Notch inducida por DLL4 y el crecimiento tumoral”.

Sin embargo, D2 ya divulgaba un anticuerpo antagonista anti-DLL4 (D2, pág. 2, párr. [0021]), que comprende (a) una CDR1 de cadena pesada según la secuencia de aminoácidos TAYYIH-1 (SEQ ID NO: 1), una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 3) donde X₁: Serina, X₂: Serina, X₃: Asparagina y X₄: Glicina, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 5) (Pág. 2, párr. [0021]); y (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 7), una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos AASNQGS (SEQ ID NO: 8), y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 9) (D2, pág. 739, columna 21), la cuales corresponde 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 específicas características de las regiones variables de cadena pesada y ligera divulgado en D2, en la metodología para la producción de anticuerpos biespecíficos que comprende un primer sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a VEGF humano y un segundo sitio de ligación a antígeno que se liga específicamente a DLL4 de D1, para el llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual el Examinador la considera como obvia.

b- i) En primer lugar vale la pena señalar que la presente invención reclama un anticuerpo biespecífico, esto es, un anticuerpo que en su molécula comprende una sección específica para un blanco terapéutico y otra sección específica para un blanco terapéutico diferente.

En particular, el anticuerpo de la presente invención comprende un primer sitio de unión o ligación al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF) y un segundo sitio de ligación al ligando 4 similar a delta humano (DLL4), que se encuentran en la cadena pesada del anticuerpo. La Reivindicación 1 define la secuencia específica de las 3CDRs para cada sitio en la cadena pesada, y define las 3CDRs de la cadena ligera que comparten ambos sitios de unión o ligación. Como se muestra en la Figura 1A, las modalidades preferidas de los anticuerpos biespecíficos de la presente invención corresponden a los anticuerpos 219R45-MB-21M18, 219R45-MB-21R79, 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83:

Anticuerpo Biespecifico	Región de ligación a Anti-VEGF			Región de ligación a Anti-DLL4		
	Cadena Pesada			Cadena Pesada		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
219R45-MB-21M18	NYWMH (SEQ ID NO: 17)	DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO: 18)	HYDDKYYP LMDY (SEQ ID NO: 19)	TAYYIH (SEQ ID NO: 13)	YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 15)	RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16)
219R45-MB-21R79	NYWMH (SEQ ID NO: 17)	DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO: 18)	HYDDKYYP LMDY (SEQ ID NO: 19)	TAYYIH (SEQ ID NO: 13)	YIANYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 14)	RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16)
219R45-MB-21R75	NYWMH (SEQ ID NO: 17)	DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO: 18)	HYDDKYYP LMDY (SEQ ID NO: 19)	TAYYIH (SEQ ID NO: 13)	YLAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 59)	RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16)
219R45-MB-21R83	NYWMH (SEQ ID NO: 17)	DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO: 18)	HYDDKYYP LMDY (SEQ ID NO: 19)	TAYYIH (SEQ ID NO: 13)	YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 65)	RDYDYDVGM DY (SEQ ID NO: 16)

Anticuerpo Biespecifico	Regiones de ligación a Anti-VEGF y Anti-DLL4		
	Cadena Ligera		
	CDR1	CDR2	CDR3
219R45-MB-21M18	RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20)	AASNQGS (SEQ ID NO: 21)	QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22)
219R45-MB-21R79	RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20)	AASNQGS (SEQ ID NO: 21)	QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22)
219R45-MB-21R75	RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20)	AASNQGS (SEQ ID NO: 21)	QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22)
219R45-MB-21R83	RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20)	AASNQGS (SEQ ID NO: 21)	QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22)

Contrario a la presente invención, D1 no describe 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. 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.

Adicionalmente, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, pues D2 no da a conocer anticuerpos anti-VEGF, como erróneamente afirma el Examinador. Por el contrario, D2 da a conocer anticuerpos activos como antagonistas DLL4, que comprende (a) una cadena pesada CDR1 de la SEC ID NO: 1, una CDR2 de cadena pesada de la SEQ ID NO: 2, 3 o 4, y una cadena pesada CDR3 de SEQ ID NO: 5; y/o (b) una cadena ligera CDR1 de la SEC ID NO: 7, una cadena ligera CDR2 de la SEC ID NO: 8 y una cadena ligera CDR3 de SEQ ID NO: 9, es decir, anticuerpos activos únicamente como antagonistas de DLL4. D2 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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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.

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

ii) Ahora bien, 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. Los resultados de este ensayo se muestran en la

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Tabla 5 y demuestran que los anticuerpos 219R45-MB-21R75 y 219R45-MB-21R83, así como los anticuerpos 219R45-MB-21M18 y 219R45-MB-21R79 son capaces de unirse simultáneamente a VEGF y DLL4 humanos (hVEGF y hDLL4). La potencia de cada anticuerpo biespecífico se correlaciona directamente con las afinidades de unión de cada anticuerpo biespecífico para hDLL4, como se determinó en el Ejemplo 1.

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.

De hecho, me permito poner en conocimiento del Examinador que el anticuerpo biespecífico anti-DLL4/VEGF OMP-305B83, que corresponde al anticuerpo 219R45-MB-21R83 de la presente solicitud, se encuentra en pruebas de la Fase 1b de ensayos clínicos.

iii) 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.⁹

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**¹⁰. 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 enseña la posibilidad de desarrollar anticuerpos con actividad biespecífica, la persona medianamente versada en la materia 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

⁹Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹⁰ Ibidem. Sección 10.8.1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

14

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.

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 la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US8858341).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en el sentido que obliguen al 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.

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

(Primer 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 YIX₁X₂YX₃X₄ATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 80), en donde X₁ es serina o alanina, X₂ es serina, asparagina, o glicina, X₃ es asparagina o lisina, y X₄ es glicina, arginina, o ácido aspártico, y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16); y
en donde tanto el primero como el segundo 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 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).
3. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, que comprende:
 - (a) una primera región variable de cadena pesada que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 11;

(b) una segunda región variable de cadena pesada que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a 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 tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 12.

4. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, caracterizado porque comprende un primer dominio y un segundo dominio CH3, cada uno de los cuales se modifica para promover la formación de heteromultímeros.

5. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el primero y segundo dominios CH3 se modifican basados en efectos electrostáticos.

6. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, 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.

7. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, 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.

8. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, caracterizado porque:

- (i) inhibe la ligación de VEGF a por lo menos un receptor VEGF;
- (ii) inhibe la ligación de DLL4 a por lo menos un receptor Notch;
- (iii) inhibe la señalización Notch; y/o
- (iv) modula la angiogénesis.

9. El anticuerpo biespecífico de 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.

10. 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).

11. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 10, caracterizado porque comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 11; y

(b) una región variable de cadena ligera que tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 12.

12. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 10, 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.

13. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 10-12, caracterizado porque inhibe la ligación de VEGF a por lo menos un receptor VEGF.

14. Un anticuerpo aislado que se liga específicamente al DLL4 humano, caracterizado porque comprende:

(a) 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 YIX[X₂YX₃X₄ATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 80), caracterizado porque X₁ es alanina, X₂ es asparagina, o glicina, X₃ es lisina, y X₄ es arginina, o ácido aspártico, y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO: 16); y

(b) una CDR1 de cadena ligera que comprende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO: 20), una CDR2 de cadena ligera que comprende AASNQGS (SEQ ID NO: 21), y una CDR3 de cadena ligera que comprende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO: 22).

15. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 14, caracterizado porque comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende TAYYIH (SEQ ID NO: 13), una CDR2 de cadena pesada que comprende YIANYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 14), YIAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 59), o YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 65), y una CDR3 de cadena pesada que comprende RDYDYDV (SEQ ID NO: 16).

16. El anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 14 o Reivindicación 15, caracterizado porque comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 58, o SEQ ID NO: 64; y

(b) una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 12.

17. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 10, 11, o 13-16, 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.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Una célula, caracterizada porque comprende o produce el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-17.

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

21. Un vector caracterizado porque comprende polinucleótido de conformidad con la Reivindicación 20.

22. Una célula caracterizada porque comprende el polinucleótido de conformidad con la Reivindicación 21.

23. Un método para la producción de un anticuerpo, caracterizado porque comprende expresar por lo menos un polinucleótido de conformidad con la Reivindicación 20 en una célula hospedera.