

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-136778- -00005-0000
Fecha: 2015-09-30 12:18:10
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA
Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 21

os R. Olarte
an G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhisset Suárez
Liliana Galindo

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 14-136.778

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA ANTICUERPOS QUE ACTÚAN SOBRE EL FACTOR P"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000089

RESPUESTA AL OFICIO No. 6324, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 023,

DE FECHA 09 DE JUNIO 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, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado el 24 de agosto de 2014 como Modificaciones Voluntarias.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 15, 18 a 23, 27 a 36, 40, 42 a 49, 53 a 58 y 60 a 63;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 16, la cual ha sido limitada y ahora reclama únicamente los anticuerpos a), m), n), o), p) y q);
- se eliminan las expresiones referentes a porcentajes de identidad (al menos 90% o 95%);

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 4, 11 y 12, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 17, 24, 25, 51 y 59, respectivamente, adicionalmente limitadas de acuerdo con las limitaciones de la nueva Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 5 y 7 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 26, 37, 38 y 39, respectivamente;
- se agrega la nueva Reivindicación 6, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 28, 30, 32, 34 y 36;
- la nueva Reivindicación 10 corresponde a la antigua Reivindicación 41, adicionalmente limitada según la antigua Reivindicación 50.

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, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 40 no es materia patentable, ya que hace referencia a un método de tratamiento para inhibir una vía alternativa del complemento.

b- Me permito respetuosamente llamar la atención de la Examinadora respecto a las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 40 fue completamente eliminada, tal como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial. Por lo tanto considero superada cualquier objeción referente a dicha reivindicación.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad y concisión de las reivindicaciones:

- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso ya que contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, las cuales reclaman el mismo objeto. Por lo cual sugiere que se reduzca a una única reivindicación independiente que contenga todas las características técnicas esenciales del objeto reclamado y mencionar las características técnicas adicionales en un número razonable de reivindicaciones dependientes;
- las Reivindicaciones 1, 2, 46, 47 y 60 a 62 no son claras ya que hacen referencia a un anticuerpo, pero no se encuentra definido mediante su estructura, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada, o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, ya que no es posible definirlo de acuerdo a la relación de su antígeno de unión o de las secuencias. Por lo tanto, considera que son resultados a alcanzar debido a que la reivindicación incluiría cualquier anticuerpo que se una a dicho antígeno y

adicionalmente impide distinguir entre el objeto reclamado y lo divulgado en el arte previo. Esto mismo aplica para las Reivindicaciones 28, 29, 31, 33, 35, 37 y 41 que se refieren a una molécula de ácido nucleico, a un vector o un primer anticuerpo o segundo anticuerpo y no se definen dichas macromoléculas por su estructura la cual comprende sus secuencias completas de nucleótidos o aminoácidos;

- las Reivindicaciones 3 a 5, 8 a 15 y 42 a 47 no son claras ya que se refieren a las expresiones: *"con una KD menor o igual..."*, *"se fija al factor P con una KD..."*, *"inhibe adicionalmente la vía alternativa...con un IC₅₀..."*, *"donde dicho anticuerpo se une al factor P e inhibe adicionalmente... con un IC₅₀"*, *"que fija el factor P y compete..."*, *"dicha combinación inhibe ..."*, *"dicha inflamación ocular se determina..."* o *"se une a una región del factor P..."*, las cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen al anticuerpo o a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado;
- las Reivindicaciones 15, 48 y 49 no son claras ya que hacen referencia al Capítulo Descriptivo, según la expresión *"descrito en la Tabla 1"*, *"seleccionado a partir de la Tabla 1"* o *"seleccionado en la Tabla 2...descrito en la Tabla 2"*. La Examinadora sugiere eliminar la referencia al Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 17, 24, 25, 30, 32, 34, 36, 51, 58 y 59 no son claras ya que se refieren a un anticuerpo o fragmento de unión antígeno pero este se define mediante un porcentaje de identidad del 90% o 95% con respecto a unas secuencias de aminoácidos para las cadenas livianas o pesadas;
- las Reivindicaciones 38 y 63 no son claras ya que hacen referencia a una célula huésped, pero ésta no se define en términos de una línea celular, por lo que podría entenderse que dicha célula hace parte de un organismo completo y podría constituir una exclusión a la patentabilidad.

b- i) En primer lugar, una vez más, me permito llamar la atención sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 15, 18 a 23, 27 a 36, 40, 42 a 49, 53 a 58 y 60 a 63. De esta manera considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

ii) Por su parte, la nueva Reivindicación 1 ahora reclama única y exclusivamente Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígenos que fija el Factor P, dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno seleccionado entre los grupos m), a), n), o), p) y q), cuyos HCDR1,

HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada y LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera se definen como se resume en la siguiente tabla:

SEQ ID NO de los CDRs de los anticuerpos reclamados en la presente invención						
Grupo	m)	a)	n)	o)	p)	q)
HCDR1	169	1	183	197	211	225
HCDR2	170	2	184	198	212	226
HCDR3	171	3	185	199	213	227
LCDR1	172	4	186	200	214	228
LCDR2	173	5	187	201	215	229
LCDR3	174	6	188	202	216	230

iii) Por otra parte, en cuanto a los anticuerpos de la presente invención, me permito recordarle respetuosamente a la Examinadora 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 materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los anticuerpos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

En el presente caso, la estructura del anticuerpo aislado está completamente definido por sus CDRs de cadena pesada y cadena ligera, adicionalmente cada uno de ellos se define mediante sus SEQ ID NOs tal como lo define la Reivindicación 1. De esta manera, dichos anticuerpos se encuentran totalmente definidos estructuralmente y considero superada cualquier objeción referente.

iv) Respecto a las reivindicaciones que reclaman un porcentaje de identidad del 90% o 95%, me permito resaltar que dichas expresiones fueron eliminadas por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo tanto dicha objeción es superada.

v) En cuanto a las nuevas Reivindicaciones 6, 7 y 8 (basadas en las antiguas Reivindicaciones 28, 30, 32, 34 y 36 a 38), las cuales reclaman una molécula de ácidos nucleicos, vectores y células huésped, me permito llamar la atención sobre el hecho que la patentabilidad de la

materia reclamada recae precisamente sobre la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1, lo cual corresponde a los **elementos esenciales de la invención aquí reclamada**. Es decir, en tanto que el anticuerpo de la presente invención sea novedoso e inventivo, es derecho del solicitante reclamar protección en las reivindicaciones sobre cualquier modalidad que lo contenga, tales como ácidos nucleicos, vectores, células hospedadoras, etc.

De forma similar, reclamar en reivindicaciones dependientes vectores, ácidos nucleicos y células hospederas que están relacionados estructuralmente con 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 anticuerpo de la presente invención o cualquier modalidad que lo contenga. Así, la solicitud de la Examinadora 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 hospedadoras o las secuencias que codifican los anticuerpos.

Adicionalmente, como es evidente, el concepto inventivo de la presente invención es precisamente los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1 (caracterizados estructuralmente por las secuencias de aminoácidos). Así, las moléculas de ácido nucleico, los vectores de expresión o las células hospedadoras hacen parte de dicho concepto inventivo desarrollado, y sólo pueden caracterizarse a través de la referencia al anticuerpo de la Reivindicación 1.

A la luz de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, y considero que las reivindicaciones relacionadas con las moléculas de ácido nucleico, vectores y células hospedadoras 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.

vi) Teniendo en cuenta todo lo anterior, 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 Manual Andino de Patentes (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- La Examinadora considera que la presente invención carece de unidad de invención ya que se refiere a 11 grupos inventivos definidos por las siguientes características esenciales:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Grupo Inventivo 1: Un vector que comprende un polinucleótido aislado, un polinucleótido aislado que codifica las cadenas livianas y pesadas de un anticuerpo o un anticuerpo que se une al factor P, que comprende las regiones variables de cadena pesada: SEQ ID NO: 7, 21, 35, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, 175, 189, 203, 217, 231, 245, 259, 273, 9, 23, 37, 51, 65, 79, 93, 107, 121, 135, 149, 163, 177, 191, 205, 219, 233, 247, 261 o 275 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 8, 36, 50, 64, 78, 92, 106, 120, 134, 148, 162, 176, 190, 204, 218, 232, 246, 260, 274, 10, 38, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192, 206, 220, 234, 248, 262 o 276 y una composición que comprende dicho anticuerpo.;

Grupo Inventivo 2: Un vector que comprende un polinucleótido aislado, un polinucleótido aislado que codifica las cadenas livianas y pesadas de un anticuerpo o un anticuerpo que se une al factor P, que comprende la región variable de cadena pesada: SEQ ID NO: 49 y la región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 50 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 3: Un vector que comprende un polinucleótido aislado, un polinucleótido aislado que codifica las cadenas livianas y pesadas de un anticuerpo o un anticuerpo que se une al factor P, que comprende las regiones variables de cadena pesada: SEQ ID NO: 21 o 23 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 22 o 24 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 4: Un vector que comprende un polinucleótido aislado, un polinucleótido aislado que codifica las cadenas livianas y pesadas de un anticuerpo o un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 416, 418, 434, 460, 462, 476, 478 o 432 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 417, 419, 435, 461, 463, 477, 479, o 433;

Grupo Inventivo 5: Un vector que comprende un polinucleótido aislado, un polinucleótido aislado que codifica las cadenas livianas y pesadas de un anticuerpo o un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 448 o 450 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 449 o 451;

Grupo Inventivo 6: Una composición que comprende un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 416, 418, 434, 460, 462, 476, 478 o 432 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 417, 419, 435, 461, 463, 477, 479, o 433 y un anticuerpo que se une al factor P que comprende las regiones variables de

cadena pesada: SEQ ID NO: 7, 21, 35, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, 175, 189, 203, 217, 231, 245, 259, 273, 9, 23, 37. 51, 65, 79, 93, 107, 121, 135, 149, 163, 177, 191, 205, 219, 233, 247, 261 o 275 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 8, 36, 50, 64, 78, 92, 106, 120, 134, 148, 162, 176, 190, 204, 218, 232, 246, 260, 274, 10, 38, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192, 206, 220, 234, 248, 262 o 276 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 7: Una composición que comprende un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 416, 418, 434, 460, 462, 476, 478 o 432 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 417, 419, 435, 461, 463, 477, 479, o 433 y un anticuerpo que se une al factor P que comprende la región variable de cadena pesada: SEQ ID NO: 49 y la región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 50 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 8: Una composición que comprende un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 416, 418, 434, 460, 462, 476, 478 o 432 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 417, 419, 435, 461, 463, 477, 479, o 433 y un anticuerpo que se une al factor P que comprende las regiones variables de cadena pesada: SEQ ID NO: 21 o 23 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 22 o 24 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 9: Una composición que comprende un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 448 o 450 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 449 o 451 y un anticuerpo que se une al factor P que comprende las regiones variables de cadena pesada: SEQ ID NO: 7, 21, 35, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, 175, 189, 203, 217, 231, 245, 259, 273, 9, 23, 37. 51, 65, 79, 93, 107, 121, 135, 149, 163, 177, 191, 205, 219, 233, 247, 261 o 275 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 8, 36, 50, 64, 78, 92, 106, 120, 134, 148, 162, 176, 190, 204, 218, 232, 246, 260, 274, 10, 38, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192, 206, 220, 234, 248, 262 o 276 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 10: Una composición que comprende un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 448 o 450 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 449 o 451 y un anticuerpo que se une al factor P que comprende la región variable de

cadena pesada: SEQ ID NO: 49 y la región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 50 y una composición que comprende dicho anticuerpo;

Grupo Inventivo 11: Una composición que comprende un anticuerpo que se une al antígeno C5, que comprenden las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 448 o 450 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 449 o 451 y un anticuerpo que se une al factor P que comprende las regiones variables de cadena pesada: SEQ ID NO: 21 o 23 y las regiones variables de cadena liviana SEQ ID NO: 22 o 24 y una composición que comprende dicho anticuerpo.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que las características de los grupos inventivos 1 a 11 definen materia sin ninguna relación técnica, debido a:

A) De acuerdo al Capítulo Descriptivo, las secuencias reclamadas para los grupos inventivos 1 a 3 hacen referencia a un anticuerpo contra el factor P (pág. 39 a 84 Tabla 1), en tanto que las secuencias reclamadas para los grupos inventivos 4 y 5 hacen referencia a un anticuerpo contra el antígeno C5 (pág. 153, Tabla 2), y las secuencias de los grupos inventivos 6 a 11 hacen referencia a composiciones que comprenden ambos anticuerpos anti-Factor P y anti-C5.

B) Al realizar un alineamiento de las secuencias de las cadenas pesadas reclamadas, los porcentajes de identidad entre secuencias evidencian que no todas tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables. Los grupos de secuencias de cadena pesada que comparten una estructura común son las siguientes:

- SEQ ID NOS: 7, 21, 35, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161, 175, 189, 203, 217, 231, 245, 259, 273, 9, 23, 37. 51, 65, 79, 93, 107, 121, 135, 149, 163, 177, 191, 205, 219, 233, 247, 261 y 275
- SEQ ID NO: 49
- SEQ ID NO: 21 y 23
- SEQ ID NOS: 416, 418, 434, 460, 462, 476, 478 o 432 o
- SEQ ID NO: 448 o 450

Esto mismo se realizó para las secuencias reclamadas para la cadena liviana donde de igual manera, los porcentajes de identidad entre secuencias evidencian que no todas tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables. Los grupos de secuencias de cadena liviana que comparten una estructura común son las siguientes:

- SEQ ID NO: 8, 36, 50, 64, 78, 92, 106, 120, 134, 148, 162, 176, 190, 204, 218, 232, 246, 260, 274,10, 38, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192, 206, 220, 234, 248, 262 y 276
- SEQ ID NO: 50
- SEQ ID NO: 22 y 24
- SEQ ID NO: 417, 419, 435, 461, 463, 477, 479 y 433 o
- SEQ ID NO: 449 y 451.

Así, la Examinadora sugiere restringir la materia a un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el arte previo.

b- En respuesta a dicha objeción, me permito en primer lugar resaltar las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde ahora se reclama (i) los anticuerpo aislado, o fragmentos de unión a antígenos que fija el Factor P de los mismos, correspondientes a los grupos m), a), n), o), p) y q); (ii) un ácido nucleico aislado que codifica los anteriores anticuerpos con SEQ ID NOs: 11-14, 179-182, 193-196, 207-210, 221-224, 235-238 y 249-252; (iii) un vector que comprende dichos ácidos nucleicos; (iv) una célula huésped que incluye dicho vector; y (v) composiciones de los mismos.

Particularmente, me permito resaltar que las secuencias de aminoácidos para los anticuerpos reclamados actualmente muestran los mismos CDRs, en donde únicamente se observa una variación en el aminoácido 30 de la región variable de la cadena pesada. Por lo tanto, todos presentan un núcleo estructural en común y corresponden a un único concepto inventivo. Tal como se puede observar en la siguiente tabla, los CDRs de cadena pesada y ligera comparten la misma estructura (HVCDR1 en color verde, HVCDR2 en color amarillo, HVCDR3 en color celeste, LVCDR1 en color magenta, LVCDR2 en color azul y LVCDR3 en color rojo), con una única variación (en gris):

Anticuerpo	Secuencias
a) (SEQs 7 y 8)	HV EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTF SYAIS WVRQAPGQGLEWMG RI IPIFGTANYAQKFEQG RVITITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR HGGY SFDS WGQGTLVTVSS LV SYELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLGSKYVD WYQQKPGQAPVLVIY SDN NRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTYTSGNNYL VFGGG TKLTVL
m) (SEQs 175 y 176)	HV EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTF SYAIS WVRQAPGQGLEWMG RI IPIFGTANYAQKFEQG RVITITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR HGGY SFDS WGQGTLVTVSS

	LV SYELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLGSKYVD WYQQKPGQAPVLVIY SDN NRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTYTSGNNYL VFGGG TKLTVL
n) (SEQs 189 y 190)	HV EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTF SYAIS WVRQAPGQGLEWMGR I IPIFGTANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR HGGY SFDS WGQGTLLTVSS LV SYELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLGSKYVD WYQQKPGQAPVLVIY SDN NRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTYTSGNNYL VFGGG TKLTVL
o) (SEQs 203 y 204)	HV EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTF SYAIS WVRQAPGQGLEWMGR I IPIFGTANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR HGGY SFDS WGQGTLLTVSS LV SYELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLGSKYVD WYQQKPGQAPVLVIY SDN NRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTYTSGNNYL VFGGG TKLTVL
p) (SECs 217 y 218)	HV EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTF SYAIS WVRQAPGQGLEWMGR I IPIFGTANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR HGGY SFDS WGQGTLLTVSS LV SYELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLGSKYVD WYQQKPGQAPVLVIY SDN NRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTYTSGNNYL VFGGG TKLTVL
q) (SECs 231 y 232)	HV EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTF SYAIS WVRQAPGQGLEWMGR I IPIFGTANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR HGGY SFDS WGQGTLLTVSS LV SYELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLGSKYVD WYQQKPGQAPVLVIY SDN NRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTYTSGNNYL VFGGG TKLTVL

5. a- La Examinadora argumenta que la presente solicitud carece de novedad a la luz del artículo “*Inhibition of complement alternative pathway function with anti-properdin monoclonal antibodies*”¹ (D1).

Específicamente, la Examinadora sostiene que las características esenciales del anticuerpo de la Reivindicación 1 ya habían sido divulgadas previamente en D1, que enseña la generación de un panel de anticuerpos monoclonales contra la properdina (factor P) [Anti-properdina MoAbs] que

¹ R. Gupta-Bansal, J. B. Parent, y K. R. Brunden, “Inhibition of Complement Alternative Pathway Function with Anti- Properdin Monoclonal Antibodies,” *Molecular Immunology* 37, no. 5 (Abril 2000): 191-201.

Específicamente, la Examinadora sostiene que las características esenciales del anticuerpo de la Reivindicación 1 ya habían sido divulgadas previamente en D1, que enseña la generación de un panel de anticuerpos monoclonales contra la properdina (factor P) [Anti-properdina MoAbs] que parecen ser inhibidores sorprendentemente potentes de la vía alternativa del complemento (D1, pág. 2, Introducción). En consecuencia, la Reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en D1. Del mismo modo las Reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que haga nuevo al anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

b- Me permito llamar la atención de la Examinadora en cuanto a las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto del cual se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 15, entre otras. Por lo tanto, D1 no afecta la materia reclamada en la nueva Reivindicación 1.

De igual manera, me permito argumentar que D1 divulga un estudio para definir de una mejor manera el papel de la vía de complemento alternativa en condiciones inflamatorias mediadas por complemento, a través de la producción de un anticuerpo monoclonal que efectivamente demuestra que la vía alternativa contribuye significativamente a la formación de productos de activación de complemento en la sangre una vez la vía clásica es activada. Sin embargo, esta anterioridad no divulga ninguna de las secuencias reclamadas en la presente invención, ni siquiera divulga una secuencia de aminoácidos en particular.

Así las cosas, me permito recordarle a la Examinadora que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En el presente caso, nada en D1 divulga explícitamente las estructuras específicas de los anticuerpos de la presente invención, por lo que dicha materia es novedosa.

6. a- La Examinadora argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2006/052591 (D2), WO2011/112850 (D3) y US8241628 (D4).

² Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>

³ 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>)

i) En primer lugar, la Examinadora resalta que D2 se considera el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 16 (y sus Reivindicaciones dependientes 17 a 39), ya que divulga un anticuerpo humano aislado que se une específicamente a properdina (D2, pág. 55, Reivindicación 1), donde dicho anticuerpo comprende una región determinante de complementariedad de cadena liviana (CDR1) que comprende la SEQ ID NO: 31, una CDR2 que comprende la SEQ ID NO:36, una CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 41; y donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada con un CDR1 SEQ ID NO: 59, una CDR2 SEQ ID NO: 64 y una CDR3 SEQ ID NO: 69 (D2, pág. 55, Reivindicación 5). Además, dicho anticuerpo comprende una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85% de identidad a la SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85% de identidad en secuencia de aminoácidos a la SEQ ID NO: 16 (D2, pág. 55, Reivindicación 6), donde dicho anticuerpo es seleccionado de un cadena sencilla de anticuerpo, un fragmento Fab y un fragmento F(ab')₂ (D2, pág. 55, Reivindicación 7), resultando en un anticuerpo monoclonal IgG completamente humano (D2, pág. 18, párr. [0070]).

Adicionalmente se divulga el ácido nucleico que codifica la cadena liviana que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 80% de identidad para cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13 y 17 (D2, pág. 35, párr. [00130]), así como el ácido nucleico que codifica la cadena pesada que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 80% de identidad a las secuencias SEQ ID NO: 3, 7, 11,15 y 19 (D2, pág. 35, párr. [00131]), donde dichas moléculas de ácido nucleico pueden ser proveídas como parte de un vector (D2, pág. 36, párr. [00134]). También se divulgan las células huésped, que incluyen células aisladas que comprenden el polinucleótido o el vector (D2, párr. [00139]) y las composiciones farmacéuticas que incluyen el anticuerpo sujeto con apropiados portadores farmacéuticamente aceptables o diluyentes (D2, pág. 38, párr. [00144]).

La Examinadora considera que la diferencia entre la presente invención y el anticuerpo de D2 consiste en las estructuras de los CDR1, 2 y 3 de la cadena pesada y ligera reclamados en la reivindicación 16, cuyo efecto es una afinidad de unión al factor P humano con valores KD menores o iguales a 1nM o menores o iguales a 200pM, que conlleva a la inhibición de la vía alterativa del complemento. Por lo tanto, el problema técnico objetivo se puede formular como “*cómo obtener anticuerpos anti- factor P (properdina) alternativos a los divulgados en D2*”. Sin embargo, anticuerpos anti-properdina (pág. 5, párr. [0014]) ya habían sido divulgados previamente en D2, que enseña anticuerpos la inhibición de la unión de la properdina a C3b, la inhibición de la oligomerización de los monómeros de properdina, la reducción en el nivel y/o producción de un componente de la vía alternativa del complemento o un factor producido por la acción de este componente, la reducción de la formación del complejo de ataque de membrana, la reducción de la

formación de anafilotoxinas ejemplo: C3a y/o C5a y la reducción de la formación de C3c (D2, pág. 19, párr. [0075]).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia emplearía un anticuerpo como el divulgado en D2, para inhibir la vía alternativa del sistema complemento, llegando así al objeto de la Reivindicación 16 de la presente solicitud.

ii) Por otra parte, la Examinadora considera que D3 se considera el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 41 (y sus Reivindicaciones dependientes 42 a 63), ya que divulga una composición que comprende una cantidad efectiva de un anticuerpo quimérico o humanizado anti-properdina o una porción de unión al antígeno y un portador farmacéuticamente aceptable (D3, pág. 42, Reivindicación 38) donde la formulación o composición comprende un inhibidor de la vía alternativa del complemento (D3, pág. 17, párr. [0097]). Dicha composición sirve para tratar una enfermedad o desorden asociado al sistema complemento del grupo que incluye enfermedades oculares o desordenes oculares (D3, pág. 41, Reivindicación 31). Adicionalmente D3 divulga un vector de expresión que contiene las cadenas pesadas y livianas de dicho anticuerpo que ha sido transfectado en células CHO-S (D3, págs. 22-23, párr. [0122-123]).

En cuanto a D4, dicho documento divulga anticuerpos de unión a C5 o fragmentos de unión al antígeno y composiciones farmacéuticas que comprenden tales moléculas (D4, pág. 75, columna 2, párr. [10]) e inhiben la vía alterativa del complemento al medirse *in vitro* en un ensayo hemolítico con un rango IC₅₀ de alrededor de 20pM a 200pM. (D4, pág. 75, columna 2, párr. [20]). En algunos métodos divulgados en D4 se permite el diagnóstico de un desorden asociado a desordenes oculares medido a través de la activación anormal de componentes del complemento en el sujeto de dicha medición (D4, pág. 127, columna 105). Adicionalmente, D4 divulga los ácidos nucleicos que codifican la región variable de las cadenas pesadas los cuales presentan al menos 90% de identidad a las SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 28 (D4, pág. 76, columna. 4, párr. [25]) y los ácidos nucleicos que codifican la región variable de la cadena pesada con al menos 90% de identidad a las SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 228, 242, 261, 265, 269, 285 y 289 (D4, pág. 76, columna. 4, párr. [25]) que, cuando se expresan en el vector de expresión apropiado, generan polipéptidos que presentan capacidad de unión al antígeno C5 (D4, pág. 120, columna. 91); también se divulgan las células huésped que comprenden estos vectores y ácidos nucleicos (D4, pág. 76, columna. 4, párr. [30]).

Por otra parte, D4 divulga las secuencias de las regiones variables de las cadenas livianas y pesadas con SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 23, 24, 25, 26, 39, 41, 40, 42, 51, 52, 53, 54, 67, 68, 69 y 70 (Págs.

142 – 268, Listado de secuencias) que presentan una identidad del 100% con las secuencias de las cadenas livianas y pesadas de la solicitud SEQ ID NOs: 416, 417, 418, 419, 432, 433, 435, 448, 449, 450, 451, 460, 461, 462, 463, 476, 477, 478 y 479.

La Examinadora muestra en su Examen de Fondo 17 alineamientos, de donde concluye que la diferencia entre la presente invención y D3 consiste en que la composición de la solicitud comprende un segundo anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se fija a C5. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como “*cómo modificar la composición divulgada en D3 para obtener una composición alternativa*”. Sin embargo, anticuerpos de unión a C5 o fragmentos de unión al antígeno y composiciones farmacéuticas que los comprenden (D3, pág. 75, columna 2, párr. [10]) ya habían sido divulgados previamente en D4, que enseña la inhibición de la vía alternativa del complemento al medirse in vitro mediante un ensayo hemolítico con un rango IC_{50} de alrededor de 20pM a 200pM. (D4, pág. 75, columna 2, párr. [20]). En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los anticuerpos SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 23, 24, 25, 26, 39, 41, 40, 42, 228, 230, 51, 52, 53, 54, 285, 286, 67, 68, 69, 70 y 262 divulgados en D4 en la composición divulgada en D3 para llegar así al objeto de la Reivindicación 41 de la solicitud.

b- i) En primer lugar, me permito indicar que la presente invención reclama (i) un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende CDRs con SEQ ID NOs: 1-6, 169-174, 183-188, 197-202, 211-216, y 225-230; (ii) un ácido nucleico aislado que codifica los anteriores anticuerpos con SEQ ID NOs: 11-14, 179-182, 193-196, 207-210, 221-224 y 235-238; (iii) un vector que comprende dichos ácidos nucleicos; (iv) una célula huésped que incluye dicho vector; y (v) composiciones de los mismos.

ii) Por su parte, D2 divulga anticuerpos humanos que se unen a la properdina, donde dichos anticuerpos comprenden cadenas ligeras con las secuencias de SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14 y 18, y cadenas pesadas con las secuencias de SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16 y 20. No obstante, ninguna de estas secuencias comprende las secuencias de CDRs reclamadas en la presente invención.

iii) De manera similar, D3 divulga un anticuerpo que inhibe la activación de la vía alternativa de complemento, el cual comprende CDRs con SEQ ID NO: 6-8 para la cadena pesada, y SEQ ID NO: 14-16 para la cadena ligera. Sin embargo, estas secuencias difieren estructuralmente de la presente invención, y ninguna parte del contenido de D3 enseña o sugiere la estructura de los anticuerpos aquí reclamados.

iv) Respecto a D4, este documento enseña anticuerpos del complemento C5 o fragmentos de unión de los mismos, los cuales comprenden secuencias CDR1 de cadena pesada con SEQ ID NO: 1, 15, 57, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183, 197, 211, 225, 239, 253 y 267. No obstante, D4 no divulga ninguna combinación de dichos anticuerpos con anticuerpos de unión al Factor P, como lo hace la presente invención, por lo que el nivel inventivo recae en las características esenciales de los anticuerpos de unión al Factor P aquí reclamados.

v) En resumen, no hay sugerencias estructurales o enseñanzas que motiven a la persona medianamente versada en la materia a producir los anticuerpos de la presente solicitud de manera obvia y evidente, pues nada en D2 a D4 conduce a la anticipación para llegar a la presente invención. Así las cosas, el hecho de que los anticuerpos reivindicados no puedan predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerdan completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC.

vi) Finalmente, me permito resaltar los resultados obtenidos en las Tablas 4 y 5, que muestran la afinidad de unión de los anticuerpos de Factor P, y el análisis funcional de los anticuerpos del Factor P, en donde se puede observar que presentan un CE_{50} de deposición MAC, en suero entre 6.49 a 23.12 nM y un IC_{50} Zymosan C3b entre 1.15 a 9.91 nM y, adicionalmente, en el ensayo hemolítico presenta un IC_{50} entre 7.15 a 22.11 nM tanto para las especies de Factor P Humano y Cyno. En la Tabla 5 también se puede observar que la inhibición de la generación de C3a, suero humano al 20%, está entre 31.33 a 78.42 nM. Por lo tanto, considero que los anticuerpos y sus combinaciones y composiciones presentan actividad favorable sobre el Factor P.

En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que 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.⁴ 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**⁵. Por lo tanto y en vista de que D2 a D4 no describen el anticuerpo específico aquí reclamado, la persona medianamente versada en la materia no podría haber llegado a ella de manera obvia, evidente, e inmediatamente basándose en D2 a D4.

7. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Ibidem. Sección 10.8.1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

solicitud, ha sido concedida en Estados Unidos (US9051365).

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 SIC debe emplear.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su 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

ANEXO: - Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígenos que fija el Factor P, dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

m) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 169, 170, y 171, respectivamente, y LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 172, 173, y 174, respectivamente;

a) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 1, 2, y 3, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 4, 5, y 6, respectivamente;

n) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 183, 184, y 185, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 186, 187, y 188, respectivamente;

o) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 197, 198, y 199, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 200, 201, y 202, respectivamente;

p) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 211, 212, y 213, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 214, 215, y 216, respectivamente;

q) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 225, 226, y 227, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 228, 229, y 230, respectivamente.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen secuencias

aminoácidas con SEQ ID NOs: 175 y 176; SEQ ID NOs: 7 y 8; SEQ ID NOs: 189 y 190; SEQ ID NOs: 203 y 204; SEQ ID NOs: 217 y 218; SEQ ID NOs: 231 y 232, respectivamente.

3. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígenos, de acuerdo con la Reivindicación 1, que se une al Factor P y que comprende una cadena pesada con una secuencia aminoácida que tiene las secuencias con SEQ ID NO: 177, 9, 191, 205, 219 o 233, y que comprende además una cadena ligera con una secuencia aminoácida que tiene las SEQ ID NO: 178, 10, 192, 206, 220 o 234.

4. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígenos, de acuerdo con la Reivindicación 3, que se une al Factor P y que comprende una cadena pesada y una cadena ligera con una secuencia aminoácida que tiene secuencia con SEQ ID NO: 177 y 178, 9 y 10, 191 y 192, 205 y 206, 219 y 220 o 233 y 234, respectivamente.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de cualquier reivindicación anterior, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo monocatenario, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv o scFV.

6. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende un nucleótido que codifica el anticuerpo o fragmento de cualquier reivindicación, en donde dicho ácido nucleico tiene las secuencias seleccionadas a partir de las SEQ ID NOs: 179, 11, 193, 207, 221, 235 o 249; o dicha secuencia de ácido nucleico tiene secuencia con SEQ ID NO: 180, 12, 194, 208, 222 y 236; o en donde dicha secuencia de ácido nucleico tiene las secuencias con SEQ ID NO: 181, 13, 195, 209, 223 y 237; o en donde dicha secuencia de ácido nucleico tiene las secuencias con SEQ ID NO: 182, 14, 196, 210, 224 y 238.

7. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la Reivindicación 6.

8. Una célula huésped aislada que comprende el vector de la Reivindicación 7.

9. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de cualquier reivindicación anterior y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición que comprende un primer anticuerpo, o un fragmento de unión a antígenos del mismo, que se une al Factor P, y un segundo anticuerpo, o fragmento de unión a antígenos del mismo, que fija C5, en donde el primer anticuerpo, o fragmento de

unión a antígenos del mismo, comprende una CDR1, 2, 3 de cadena pesada y una CDR1, 2, 3 de cadena ligera, seleccionadas del grupo que consta de:

m) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 169, 170, y 171, respectivamente, y LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 172, 173, y 174, respectivamente;

a) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 1, 2, y 3, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 4, 5, y 6, respectivamente;

n) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 183, 184, y 185, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 186, 187, y 188, respectivamente;

o) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 197, 198, y 199, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 200, 201, y 202, respectivamente;

p) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 211, 212, y 213, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 214, 215, y 216, respectivamente;

q) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 225, 226, y 227, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 228, 229, y 230, respectivamente;

y en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende una CDR1, 2, 3 de cadena pesada y CDR1, 2, 3 de cadena ligera seleccionada del grupo que consta de:

a) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 410, 411, y 412, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de

región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 413, 414, y 415, respectivamente;

b) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 426, 427, y 428, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 429, 430, y 431, respectivamente;

c) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 442, 443, y 444, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 445, 446, y 447, respectivamente;

d) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 426, 458, y 428, respectivamente, y LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 429, 430, y 459, respectivamente; y

e) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de región variable de cadena pesada como se divulga en SEQ ID NOs: 470, 471, y 472, respectivamente, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de región variable de cadena ligera como se divulga en SEQ ID NOs: 473, 474, y 475, respectivamente.

11. La composición de la Reivindicación 10, en donde el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen secuencias aminoácidos con SEQ ID NOs: 175 y 176; SEQ ID NOs: 7 y 8; SEQ ID NOs: 189 y 190; SEQ ID NOs: 203 y 204; SEQ ID NOs: 217 y 218; o SEQ ID NOs: 231 y 232, respectivamente, y en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen secuencias de aminoácidos con SEQ ID NOs: 416 y 417; SEQ ID NOs: 432 y 433; SEQ ID NOs: 448 y 449; SEQ ID NOs: 460 y 461; o SEQ ID NOs: 476 y 477, respectivamente.

12. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 11, en donde el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende una cadena pesada y una cadena ligera con una secuencia de aminoácidos que tiene secuencia con SEQ ID NO: 107 y 108, 9 y 10, 121 y 122, 135 y 136, 149 y 150 o 163 y 164; y en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo, comprende una cadena pesada y

una cadena ligera con una secuencia de aminoácidos que tiene las secuencia con SEQ ID
NOs: 418 y 419, 434 y 435; 450 y 451; 462 y 463; o 478 y 479.
