

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-60439- -1	FECHA: 2016-06-24 16:21:18
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 12
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA LOPEZ DIAZ

Asunto: Radicación: 14-60439- -1
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 8101
Folios: 12

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2008/064432				
Fecha de Presentación Internacional	21/05/2008				

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 14-060439-00000-0000	20/Marzo/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-060439-00000-0000	20/Marzo/2014
Dibujos:	Radicado N° 14-060439-00000-0000	20/Marzo/2014
Secuencias:	Radicado N° 14-060439-00000-0000	20/Marzo/2014
Prioridad:	US 60/924,550	21/Mayo/2007

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Presentación de solicitudes Fraccionarias (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la presente solicitud fraccionaria 14-060439, presentada mediante escrito radicado No. 09-141956-00015-0000 en la solicitud parental, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Sin embargo, la materia reclamada en esta solicitud fraccionaria corresponde al mismo objeto reclamado en la solicitud parental, existiendo superposición de materia como se indica a continuación:

CAPÍTULO REIVINDICATORIO DIVISIONAL No. 14-060439-00000- 0000	CAPÍTULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 09-141956-00012-0000
Reiv. 1-2 y 7. Un anticuerpo anti-humano IL-6 quimérico y recombinante derivado de un cultivo celular diploide de <i>Pichia pastoris</i> recombinante que contiene células de <i>Pichia pastoris</i> recombinante que expresa y secreta dicho anticuerpo quimérico y recombinante dentro del cultivo, en donde dichas células diploides de <i>Pichia pastoris</i> recombinante se producen introduciendo dentro de dichas células de <i>Pichia pastoris</i> al menos un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica un polipéptido VL que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 unidos a un promotor y una secuencia de señal; y un polinucleótido que codifica un polipéptido VH que comprende los CDRs de VH de SEQ ID NO: 7, 8 o 120 y 9 unidos a un promotor y una secuencia señal; dicho anticuerpo quimérico y recombinante contiene los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 y los CDRs de VH en SEQ ID NO: 7, 8 o 120 y 9 en donde dicho anticuerpo quimérico y recombinante tiene regiones constantes humanas ligeras y pesadas y dicho anticuerpo recombinante es derivado de un cultivo celular de <i>Pichia pastoris</i> recombinante que contiene células diploides de <i>Pichia pastoris</i> recombinante que expresa y secreta dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde dichas células diploides de <i>Pichia pastoris</i> recombinante se producen por implantación dentro de dichas células de <i>Pichia pastoris</i> de al menos un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica polipéptido VL que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 unidos a un promotor y una secuencia de señal; y un polinucleótido que codifica un polipéptido VH que comprende los CDRs de VH de SEQ ID NO: 7, 8 o 120 y 9 unidos a un promotor y una secuencia señal. Reiv. 8. El anticuerpo anti humano IL-6 quimérico y recombinante derivado de un cultivo celular diploide de <i>Pichia pastoris</i> recombinante de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las células diploides de <i>Pichia pastoris</i> recombinante se obtienen por apareamiento o fusión de esferoblastos.	Reiv. 1. Un anticuerpo anti-humano IL-6 quimérico y recombinante que específicamente enlaza un polipeptido IL-6 humano intacto en donde dicho anticuerpo comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 o 6 y los CDRs de VH en SEQ ID NO: 7, 8 o 120 y 9 con la condición de que el anticuerpo antihumano IL-6 no contiene un polipéptido VL que tiene secuencia en SEQ ID NO: 2 y el polipéptido VH que tiene la secuencia en SEQ ID NO: 3. Reiv. 17. Una célula de levadura de <i>Pichia pastoris</i> recombinante la cual expresa un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13. Reiv. 18. Un método para llevar a cabo un anticuerpo que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 y los CDRs de VH en SEQ ID NO: 7, 8 o 120 mediante la expresión recombinante del mismo en un cultivo de levadura poliploide <i>Pichia Pastoris</i> que expresa y secreta en el medio de cultivo por lo menos de 10-25 mg/litro de dicho anticuerpo, caracterizado dicho método porque comprende: i) introducir al menos un vector de expresión que contiene uno o más polinucleótidos que codifican un anticuerpo que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO. 4, 5 y 6 y los CDRs de VH en SEQ ID NO: 7, 8 o 120 unidos a un promotor y una secuencia señal en la célula haploide de levadura <i>Pichia pastoris</i>; ii) producir por apareamiento o fusión de esferoblastos una levadura poliploidal <i>Pichis pastoris</i> a partir de dicha primera y/o segunda célula de levadura haploide; iii) seleccionar las células poliploides de levadura <i>Pichia pastoris</i> que expresan dicho anticuerpo; y iv) producir cultivos estables de levaduras poliploides <i>Pichia pastoris</i> a partir de dichas células poliploides de levadura que expresan por lo menos 10-20mg/litro de dicho anticuerpo en el medio de cultivo.
Reiv. 3-4. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico comprende un polipeptido VL que tiene la secuencia en SEQ ID NO: 20 y un polipéptido VH de SEQ ID NO. 19 o 18.	Reiv. 3-4. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico comprende un polipéptido VL que tiene la secuencia en SEQ ID NO: 20 y un polipéptido VH de SEQ ID NO. 19 o 18.

A partir de la tabla anterior, se puede observar que el objeto reclamado en la solicitud divisional está dirigido a un anticuerpo producido por el método reclamado en la reivindicación 18 de la solicitud parental. Como la forma correcta de caracterizar un anticuerpo es a partir de su estructura, y la estructura del anticuerpo reclamado en la presente solicitud divisional corresponde a la misma reclamada en la solicitud parental, se entiende que la materia reclamada en la solicitud fraccionaria y en la solicitud parental es la misma.

Se recuerda a la solicitante que es contrario a los principios que rigen las actuaciones administrativas efectuar varios trámites sobre la misma materia de protección. El documento PCT/GL/ISPE/1, a partir del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), en cuanto a solicitudes simultáneamente en tramitación, incluidas las presentadas en la misma fecha,

menciona que “...*existe el principio aceptado de que no se concederán dos patentes al mismo solicitante para una invención. Se puede permitir que un solicitante proceda a presentar dos solicitudes internacionales que tengan la misma descripción, siempre que las reivindicaciones sean claramente distintas en cuanto a su ámbito, y se dirijan a un objeto diferente...*” (Pág. 117, párr. 11.10, Regla 64.3).

Por lo tanto, se invita a la solicitante que lleve a cabo una división real de la materia reclamada en las dos solicitudes.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 8 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 14-060439-00000-0000).

Título de la solicitud: “Anticuerpos para IL-6 y uso de estos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones y métodos útiles para prevenir y tratar enfermedades asociadas a IL-6.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-humano IL-6 quiméricos que se enlazan a un polipéptido IL-6, producidos de forma recombinante en la levadura *Pichia pastoris*.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/24.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio completo carece de claridad y concisión, por cuanto:

1) Se sugiere reemplazar la expresión “anticuerpo anti-humano IL-6” por la expresión “anticuerpo anti-IL-6 humana”.

2) Las reivindicaciones de producto sólo pueden ser definidas en términos de su proceso de fabricación si el producto es nuevo e inventivo y este no se puede definir por sus características estructurales. En el presente caso, ya que el anticuerpo se puede definir por su estructura, su caracterización a partir de su método de producción o del cultivo del cual es derivado es inadmisibles. Para las reivindicaciones 1 y 7 y sus dependientes no se tiene claridad sobre la materia reclamada, ya que a pesar de encabezar como anticuerpo, e indicar la estructura del mismo, dicho anticuerpo está caracterizado en términos del método para su producción o del cultivo del cual es derivado, lo cual no es claro.

Si lo que la solicitante desea reclamar es el método, la reivindicación debe encabezar como procedimiento y debe estar caracterizado por una serie ordenada de pasos donde sea claro el inicio y el final del mismo.

Si lo que desea es reclamar el cultivo celular recombinante, se debe indicar el tipo de células y las secuencias introducidas en las células, identificadas por su número de identificación SEQ ID NO.

Por el contrario, si lo que desea es reclamar el anticuerpo, se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un anticuerpo es a partir de su estructura, es decir, de sus seis

CDRs o de la secuencia de sus cadenas variables ligera y pesada. Para otorgar más claridad al anticuerpo y evitar confusiones con la conjunción disyuntiva 'o' en la expresión "...los CDRs de VH en SEQ ID NO: 7, 8 o 120 y 9..." se sugiere indicar la secuencia para cada CDR así: CDR1 de secuencia SEQ ID NO:7; CDR2 de secuencia SEQ ID NO: 8 o 120; y CDR3 de secuencia SEQ ID NO: 9 , etc.

Se sugiere tener en cuenta todas las recomendaciones y sugerencias para que las reivindicaciones cumplan con lo establecido en el Art. 30 D486.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2016-06-28

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Jeny Paola Villate Becerra

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 14-60439						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		"il-6" antibody AND Pichia interleukin-6 antibody AND Pichia				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		C07K16/248				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Google patents						
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	21/05/2013	wo2007/104529				X
		wo2004/039826				X
		wo2006/119115				X
		Povkov et al. 2003				X
		Salgado et al. 2003				X
		Hamzaoui et al 1992				X
		wo2004/048552				X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
WO2005005638						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
SEQ ID NO: 2	GenBank: CAC69950.1					
	56%					
SEQ ID NO: 3	GenBank: CAC69950.1					
	53%					
SEQ ID NO: 18	GenBank: CAC69950.1					
	57%					
SEQ ID NO: 19	GenBank: CAC69950.1					
	57%					
SEQ ID NO: 20	GenBank: CAC69950.1					
	58%					

CRITERIOS DE BÚSQUEDA de patentes

Google Patents

Q

SEARCH TERMS

Pichia X + Synonym

"il-6" antibody X + Synonym

C07K16/248 X + Synonym

+ Search term or CPC

SEARCH FIELDS

Before publication 2007-05-21 X

+ Assignee

MORE ▼

About 16 results ordered by relevance ▼ grouped by classification ▼

C07K16/468[?]

Immunoglobulins having two or more different antigen binding sites, e.g. multifunctional antibodies

High affinity fusion proteins (rc-scfv-fc or scfv-scfv-fc) binding cytokines ...

Application WO2005005638A2 • Neil Stahl • Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Priority 2003-06-30 • Filed 2004-06-29 • Published 2005-01-20

These include the specificity-determining components of receptors for interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, **IL-6**, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-18, ... Suitable host cells include, for example, bacterial cells, e.g., E. coli, yeast cells, e.g., **Pichia** pastoris, insect cells, e.g., Spodoptera frugiperda, or mammalian cells, such as CHO or COS. ...

Thus, the term immunoglobulin binding domain, as used herein, includes full **antibodies**, as well as **antibody** fragments either produced by the modification of ...

High affinity fusion proteins and therapeutic and diagnostic methods for use ...

Grant US7083950B2 • Neil Stahl • Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Priority 1998-09-25 • Filed 2003-06-30 • Granted 2006-08-01

These include the specificity-determining components of receptors for interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, **IL-6**, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-18, ... Suitable host cells include, for example, bacterial cells, e.g., E. coli, yeast cells, e.g., **Pichia** pastoris, insect cells, e.g., Spodoptera frugiperda, or mammalian cells, such as CHO or COS.

Thus, the term immunoglobulin binding domain, as used herein, includes full **antibodies**, as well as **antibody** fragments either produced by the modification of ...

High affinity fusion proteins and therapeutic and diagnostic methods for use ...

Application US20050032175A1 • Neil Stahl • Neil Stahl

Priority 2003-06-30 • Filed 2004-06-29 • Published 2005-02-10

In a specific embodiment, when the SIP is human **IL-6**, the fusion polypeptide comprises IBD-IBD-M, each IBD comprising one or more sequences selected from ... Suitable host cells include, for example, bacterial cells, e.g., E. coli, yeast cells, e.g., **Pichia** pastoris, insect cells, e.g., Spodoptera frugiperda, or mammalian cells, such as CHO or COS. ... Thus, the term immunoglobulin binding domain, as used herein, includes full **antibodies**, as well as **antibody** fragments either produced by the modification of ...

High affinity fusion proteins and therapeutic and diagnostic methods for use ...

Application US20050074855A1 • Neil Stahl • Neil Stahl

Priority 1998-09-25 • Filed 2003-06-30 • Published 2005-04-07

These include the specificity-determining components of receptors for interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, **IL-6**, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-18, ... Suitable host cells include, for example, bacterial cells, e.g., E. coli, yeast cells, e.g., **Pichia** pastoris, insect cells, e.g., Spodoptera frugiperda, or mammalian cells, such as CHO or COS.

Thus, the term immunoglobulin binding domain, as used herein, includes full **antibodies**, as well as **antibody** fragments either produced by the modification of ...

CRITERIOS DE BÚSQUEDA de SECUENCIAS

BLASTP en NCBI para las secuencias de la solicitud:

SEQ ID: 2

Database	Patent protein sequences (pat)
Entrez query	il-6

		Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
☐	Sequence 2 from patent US 7906117	251	251	100%	1e-89	100%	AED62752.1
☐	Sequence 2 from patent US 7935340	252	252	100%	1e-89	100%	AEF60833.1
☐	Sequence 101 from patent US 7906117	248	248	100%	1e-88	99%	AED62803.1
☐	Sequence 101 from patent US 7935340	248	248	100%	3e-88	99%	AEF60884.1
☐	Sequence 647 from patent US 8062864	205	205	81%	5e-72	100%	AEU53099.1
☐	Sequence 554 from patent US 7906117	200	200	100%	7e-70	88%	AED63032.1
☐	Sequence 490 from patent US 7906117	191	191	99%	5e-66	85%	AED63000.1
☐	Sequence 474 from patent US 7906117	189	189	99%	1e-65	84%	AED62992.1
☐	Sequence 330 from patent US 7906117	189	189	99%	2e-65	86%	AED62920.1
☐	Sequence 378 from patent US 7906117	186	186	93%	4e-64	88%	AED62944.1
☐	Sequence 21 from patent US 7906117	183	183	99%	5e-63	82%	AED62763.1
☐	Sequence 21 from patent US 8277804	184	184	99%	1e-62	82%	AFX00959.1
☐	Sequence 346 from patent US 7906117	182	182	99%	1e-62	84%	AED62928.1
☐	Sequence 21 from patent US 7935340	184	184	99%	1e-62	82%	AEF60844.1

Database	Non-redundant protein sequences (nr)
Entrez query	il-6

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
Chain L, Crystal Structure Of The Fab Portion Of Olokizumab In Complex With Il-6	123	123	73%	3e-38	69%	4CNI_L
Chain A, Structure Of A Llama Glama Fab 48a2 Against Human Cmet	115	115	74%	4e-35	60%	4R96_A
Chain L, Domain 4 Of The Beta Common Chain In Complex With An Antibody	110	110	72%	5e-33	59%	1EGJ_L
anti Il-6 antibody [Mus musculus]	101	101	72%	4e-29	56%	CAC69950.1
anti Il-4 antibody [Mus musculus]	99.4	99.4	72%	2e-28	54%	CAC69949.1
Chain L, Anti-canine Cd28 Antibody, 1c6, Bound Canine Cd28	91.7	91.7	71%	9e-27	50%	4R0L_L
Chain L, Structural Mimicry Of Receptor Interaction By Antagonistic Il-6 Antibodies	86.3	86.3	79%	1e-23	50%	4ZS7_L
Chain L, Anti Cd70 Llama Glama Fab 27b3	72.8	72.8	69%	2e-18	47%	4R90_L
CMRF35-like molecule 3 precursor [Mus musculus]	38.9	38.9	84%	6e-06	26%	NP_954671.1

SEQ ID: 3

Database	Patent protein sequences (pat)
Entrez query	il-6

		Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
☐	Sequence 709 from patent US 8277804	202	202	100%	4e-71	100%	AFX01341.1
☐	Sequence 699 from patent US 8277804	202	202	100%	5e-71	100%	AFX01336.1
☐	Sequence 20 from patent US 7906117	201	201	100%	5e-71	100%	AED62762.1
☐	Sequence 651 from patent US 8062864	201	201	100%	1e-70	99%	AEU53103.1
☐	Sequence 702 from patent US 8277804	204	204	100%	3e-70	100%	AFX01337.1
☐	Sequence 666 from patent US 8277804	203	203	100%	3e-70	100%	AFX01320.1
☐	Sequence 119 from patent US 7906117	199	199	100%	4e-70	98%	AED62813.1
☐	Sequence 706 from patent US 8277804	204	204	100%	5e-70	100%	AFX01339.1
☐	Sequence 693 from patent US 8277804	201	201	100%	3e-69	98%	AFX01335.1
☐	Sequence 654 from patent US 8252286	176	176	100%	8e-61	87%	AFQ84155.1
☐	Sequence 432 from patent US 8632774	171	171	92%	1e-58	90%	AJO04412.1
☐	Sequence 434 from patent US 8632774	167	167	93%	3e-57	86%	AJO04414.1
☐	Sequence 405 from patent US 8632774	166	166	92%	9e-57	89%	AJO04385.1
☐	Sequence 380 from patent US 8632774	166	166	92%	9e-57	89%	AJO04360.1
☐	Sequence 384 from patent US 8632774	166	166	92%	1e-56	89%	AJO04364.1
☐	Sequence 431 from patent US 8632774	166	166	92%	1e-56	89%	AJO04411.1

Database	Non-redundant protein sequences (nr)
Entrez query	il-6

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
Chain H, Anti Cd70 Llama Glama Fab 27b3	99.4	99.4	74%	2e-28	55%	4R90_H
anti IL-4 antibody [Mus musculus]	97.4	97.4	80%	1e-27	51%	CAC69949.1
Chain H, Crystal Structure Of The Fab Portion Of Olokizumab In Complex With IL-6	96.3	96.3	74%	2e-27	50%	4CNI_H
anti IL-6 antibody [Mus musculus]	94.7	94.7	74%	1e-26	53%	CAC69950.1
Chain H, Domain 4 Of The Beta Common Chain In Complex With An Antibody	84.0	84.0	75%	9e-23	41%	1EGJ_H
Chain H, Structural Mimicry Of Receptor Interaction By Antagonistic IL-6 Antibodies	81.6	81.6	74%	1e-21	45%	4ZS7_H
Chain A, Anti-canine Cd28 Antibody, 1c6, Bound Canine Cd28	75.1	75.1	72%	3e-20	44%	4ROL_A
Chain B, Structure Of A Llama Glama Fab 48a2 Against Human Cmet	74.3	74.3	75%	5e-19	42%	4R96_B

SEQ ID: 18

Database	Patent protein sequences (pat)
Entrez query	il-6

☒	Sequence 18 from patent US 7906117	224	224	100%	1e-79	100%	AED62760.1
☒	Sequence 656 from patent US 8062864	224	224	100%	1e-79	100%	AEU53108.1
☒	Sequence 19 from patent US 7906117	220	220	100%	3e-78	99%	AED62761.1
☒	Sequence 117 from patent US 7906117	220	220	100%	4e-78	97%	AED62811.1
☒	Sequence 657 from patent US 8062864	220	220	100%	6e-78	99%	AEU53109.1
☒	Sequence 664 from patent US 8277804	230	230	100%	2e-77	100%	AFX01318.1
☒	Sequence 118 from patent US 7906117	216	216	100%	1e-76	96%	AED62812.1
☒	Sequence 704 from patent US 8277804	226	226	100%	7e-76	99%	AFX01338.1
☒	Sequence 665 from patent US 8277804	226	226	100%	8e-76	99%	AFX01319.1
☒	Sequence 691 from patent US 8277804	226	226	100%	8e-76	97%	AFX01333.1
☒	Sequence 708 from patent US 8277804	226	226	100%	1e-75	99%	AFX01340.1
☒	Sequence 692 from patent US 8277804	221	221	100%	4e-74	96%	AFX01334.1
☒	Sequence 652 from patent US 8062864	170	170	97%	3e-58	78%	AEU53104.1
☒	Sequence 3 from patent US 7906117	170	170	97%	5e-58	78%	AED62753.1
☒	Sequence 3 from patent US 7935340	171	171	97%	7e-58	78%	AEF60834.1
☒	Sequence 102 from patent US 7906117	166	166	97%	3e-56	75%	AED62804.1
☒	Sequence 653 from patent US 8062864	165	165	88%	3e-56	82%	AEU53105.1
☒	Sequence 658 from patent US 8062864	167	167	97%	3e-56	77%	AEU53110.1
☒	Sequence 654 from patent US 8062864	164	164	88%	4e-56	81%	AEU53106.1

Database	Non-redundant protein sequences (nr)
Entrez query	il-6

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
Chain H, Anti Cd70 Llana Glama Fab 27b3	150	150	89%	8e-49	76%	4R90_H
Chain H, Crystal Structure Of The Fab Portion Of Olokizumab In Complex With Il-6	149	149	89%	2e-48	72%	4CNI_H
anti Il-6 antibody [Mus musculus]	117	117	89%	8e-36	57%	CAC69950.1
anti Il-4 antibody [Mus musculus]	114	114	96%	3e-34	52%	CAC69949.1
Chain B, Structure Of A Llana Glama Fab 48a2 Against Human Cmet	106	106	90%	2e-31	54%	4R96_B
Chain H, Structural Mimicry Of Receptor Interaction By Antagonistic Il-6 Antibodies	103	103	89%	1e-30	53%	4ZS7_H
Chain A, Anti-canine Cd28 Antibody, 1c6, Bound Canine Cd28	99.0	99.0	88%	9e-30	48%	4ROL_A
Chain H, Domain 4 Of The Beta Common Chain In Complex With An Antibody	95.9	95.9	90%	1e-27	46%	1EGJ_H

SEQ ID: 19

Database	Patent protein sequences (pat)
Entrez query	il-6

☐	Sequence 19 from patent US 7906117	1e-79	100%	AED62761.1
☐	Sequence 657 from patent US 8062864	2e-79	100%	AEU53109.1
☐	Sequence 18 from patent US 7906117	3e-78	99%	AED62760.1
☐	Sequence 656 from patent US 8062864	4e-78	99%	AEU53108.1
☐	Sequence 118 from patent US 7906117	5e-78	97%	AED62812.1
☐	Sequence 704 from patent US 8277804	4e-77	100%	AFX01338.1
☐	Sequence 665 from patent US 8277804	5e-77	100%	AFX01319.1
☐	Sequence 708 from patent US 8277804	9e-77	100%	AFX01340.1
☐	Sequence 117 from patent US 7906117	1e-76	96%	AED62811.1
☐	Sequence 664 from patent US 8277804	1e-75	99%	AFX01318.1
☐	Sequence 692 from patent US 8277804	3e-75	97%	AFX01334.1
☐	Sequence 691 from patent US 8277804	5e-74	96%	AFX01333.1
☐	Sequence 658 from patent US 8062864	2e-57	78%	AEU53110.1
☐	Sequence 653 from patent US 8062864	2e-57	84%	AEU53105.1
☐	Sequence 654 from patent US 8062864	3e-57	82%	AEU53106.1
☐	Sequence 659 from patent US 8252286	7e-57	81%	AFQ84160.1
☐	Sequence 652 from patent US 8062864	1e-56	77%	AEU53104.1
☐	Sequence 450 from patent US 8632774	2e-56	80%	AJO04430.1
☐	Sequence 3 from patent US 7906117	2e-56	77%	AED62753.1
☐	Sequence 3 from patent US 7935340	3e-56	77%	AEF60834.1

Database	Non-redundant protein sequences (nr)
Entrez query	il-6

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
Chain H, Anti Cd70 Llama Glama Fab 27b3	153	153	89%	6e-50	77%	4R90_H
Chain H, Crystal Structure Of The Fab Portion Of Olokizumab In Complex With Il-6	152	152	89%	2e-49	73%	4CNI_H
anti Il-6 antibody [Mus musculus]	119	119	89%	2e-36	57%	CAC69950.1
anti Il-4 antibody [Mus musculus]	116	116	96%	3e-35	52%	CAC69949.1
Chain H, Structural Mimicry Of Receptor Interaction By Antagonistic Il-6 Antibodies	107	107	89%	6e-32	54%	4ZS7_H
Chain B, Structure Of A Llama Glama Fab 48a2 Against Human Cmet	107	107	90%	6e-32	54%	4R96_B
Chain A, Anti-canine Cd28 Antibody, 1c6, Bound Canine Cd28	101	101	88%	1e-30	48%	4R0L_A
Chain H, Domain 4 Of The Beta Common Chain In Complex With An Antibody	97.1	97.1	90%	5e-28	46%	1EGJ_H

SEQ NO. 20

Database	Patent protein sequences (pat)
Entrez query	il-6

		Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
☐	Sequence 709 from patent US 8277804	202	202	100%	4e-71	100%	AFX01341.1
☐	Sequence 699 from patent US 8277804	202	202	100%	5e-71	100%	AFX01336.1
☐	Sequence 20 from patent US 7906117	201	201	100%	5e-71	100%	AED62762.1
☐	Sequence 651 from patent US 8062864	201	201	100%	1e-70	99%	AEU53103.1
☐	Sequence 702 from patent US 8277804	204	204	100%	3e-70	100%	AFX01337.1
☐	Sequence 666 from patent US 8277804	203	203	100%	3e-70	100%	AFX01320.1
☐	Sequence 119 from patent US 7906117	199	199	100%	4e-70	98%	AED62813.1
☐	Sequence 706 from patent US 8277804	204	204	100%	5e-70	100%	AFX01339.1
☐	Sequence 693 from patent US 8277804	201	201	100%	3e-69	98%	AFX01335.1
☐	Sequence 654 from patent US 8252286	176	176	100%	8e-61	87%	AFQ84155.1
☐	Sequence 432 from patent US 8632774	171	171	92%	1e-58	90%	AJO04412.1
☐	Sequence 434 from patent US 8632774	167	167	93%	3e-57	86%	AJO04414.1
☐	Sequence 405 from patent US 8632774	166	166	92%	9e-57	89%	AJO04385.1
☐	Sequence 380 from patent US 8632774	166	166	92%	9e-57	89%	AJO04360.1
☐	Sequence 384 from patent US 8632774	166	166	92%	1e-56	89%	AJO04364.1
☐	Sequence 431 from patent US 8632774	166	166	92%	1e-56	89%	AJO04411.1

Database	Non-redundant protein sequences (nr)
Entrez query	il-6

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
Chain L, Crystal Structure Of The Fab Portion Of Olokizumab In Complex With Il-6	160	160	89%	3e-53	89%	4CNI_L
Chain A, Structure Of A Llama Glama Fab 48a2 Against Human Cmet	129	129	93%	1e-40	63%	4R96_A
Chain L, Domain 4 Of The Beta Common Chain In Complex With An Antibody	122	122	89%	7e-38	63%	1EGJ_L
anti il-6 antibody [Mus musculus]	112	144	93%	8e-34	58%	CAC69950.1
anti il-4 antibody [Mus musculus]	109	109	90%	7e-33	56%	CAC69949.1
Chain L, Anti-canine Cd28 Antibody, 1c6, Bound Canine Cd28	95.9	95.9	89%	8e-29	49%	4R0L_L
Chain L, Structural Mimicry Of Receptor Interaction By Antagonistic Il-6 Antibodies	92.4	92.4	97%	2e-26	52%	4ZS7_L
Chain L, Anti Cd70 Llama Glama Fab 27b3	83.2	83.2	85%	9e-23	52%	4R90_L
Chain H, Anti Cd70 Llama Glama Fab 27b3	32.7	32.7	92%	4e-04	30%	4R90_H

Alineamiento MUSCLE entre las secuencias de la solicitud (SEQ ID NO: 18, 19 y 20) y las secuencias del documento D3 (SEQ ID NO: 95, 118, 103, 122, 124, 101, 120) del documento identificado en Examen europeo como el más cercano: WO2006/119115.

SEQ VH: 70.64% de identidad.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```

95      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFAMSWVRQAPGKGLEWVAKISSGGSYTTY
118     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFAMSWVRQAPGKGLEWVAKISPGGSYTTY
103     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFAMSWVRQAPGKGLEWVAKISPGGSYTTY
122     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFAMSWVRQAPGKGLEWVAKISPGGSYTTY
99      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFAMSWVRQAPGKGLEWVAKISPGGSYTTY
18      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYYVTWVRQAPGKGLEWVGIIY-GSDETAY
19      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYYVTWVRQAPGKGLEWVGIIY-GSDETAY
          *****:*:*****:* * *
95      PDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLWGYYALDYWGQGTITVTVSS
118     PDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLWGYYALDYWGQGTITVTVSS
103     SDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLWGYYALDYWGQGTITVTVSS
122     SDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLWGYYALDYWGQGTITVTVSS
99      SDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLWGYYALDYWGQGTITVTVSS
18      ATWAIGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD----DSSDWDKFNL----
19      ATSAIGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD----DSSDWDKFNL----
          . . *****:*:*****:* * *

```

SEQ VL

63.27% de identidad.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```

124     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASISVSY-MYWYQQKPGQAPRLLIYDMSNLASGIPA
101     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASISVSY-MYWYQQKPGQAPRLLIYDMSNLASGIPA
120     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSY-MYWYQQKPGQAPRLLIYDFSNLASGIPA
20      -IQMTQSPSSLSASVGRVTITCASQSIINNELSWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPS
          * :****:* * * :*****:* * *
124     RFSGSGSGDFTLTISLLEPEDFAVYYCMQWSGYPYTFGGGTKVEIK
101     RFSGSGSGDFTLTISLLEPEDFAVYYCMQWSGYPYTFGGGTKVEIK
120     RFSGSGSGDFTLTISLLEPEDFAVYYCMQWSGYPYTFGGGTKVEIK
20      RFSGSGSGDFTLTISLQPDFAFYQCQ--GYSL----RNIDNA
          *****:*:*****:* * *

```