

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-184798- -7	FECHA: 2016-06-24 16:14:15
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 14-184798- -7
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 8085
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2013/027391				
Fecha de Presentación Internacional	22/02/2013				

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° 14-0184798-00000-0000	22/Agosto/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-0184798-00000-0000	22/Agosto/2014
	Radicado N° 14-0184798-00006-0000	04/Noviembre/2015
Dibujos:	Radicado N° 14-0184798-00000-0000	22/Agosto/2014
Secuencias:	Radicado N° 14-0184798-00000-0000	22/Agosto/2014
Prioridad:	US61/603,173	24/Febrero/2012
	US61/719,803	29/Octubre/2012

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones en los folios 7 a 10 del Radicado N° 14-184798-00006-0000, ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realiza el análisis de patentabilidad.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 24 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 14-184798-00006-0000.

Título de la solicitud: "MODULADORES DLL3 Y MÉTODOS DE EMPLEO"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar terapias más potentes y dirigidas contra diferentes tipos de trastornos proliferativos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona moduladores del ligando de tipo delta 3 (o DLL3) que atacan células tumorales y/o células madre cancerosas, y se pueden utilizar para tratar pacientes que padecen una gran variedad de enfermedades malignas.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28 // 16/30 // 14/47, A61K 47/48, A61P 35/00.

5. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención no es claro porque no establece el alcance de la invención, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer las correcciones necesarias.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 a 5 no son claras porque no definen un anticuerpo anti-DLL3 a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa. Se le sugiere a la solicitante definir en la reivindicación independiente el anticuerpo anti-DLL3, en términos de su estructura aminoácida completa a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID No), que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.
- 2- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque definen un anticuerpo anti-DLL3 en términos de su unión específica a un epítipo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3, en donde el epítipo comprende los aminoácidos G203, R205 y P206 (SEQ ID NO: 10); y no se define a partir de sus características técnicas esenciales. Se recuerda a la solicitante que no es correcto definir un anticuerpo en términos de su mecanismo de interacción con el epítipo, ni a partir de la estructura aminoácida del mismo. Se le sugiere a la solicitante definir el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa.

- 3- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque definen un anticuerpo anti-DLL3 en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de su mecanismo de acción, al indicar que dicho anticuerpo se une específicamente a las células tumorales de iniciación, y que es un anticuerpo de internalización. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y definir el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa.
- 4- La reivindicación 5 no se encuentra completamente sustentada en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo, ya que allí no hay evidencia con pruebas técnicas para el desarrollo de anticuerpos primatizados, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos monovalentes, fragmentos Fab, fragmentos Fv, fragmentos ScFv entre otros tipos de anticuerpos. Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una generalización razonable de los anticuerpos anti-DLL3 producidos, ya que como se evidencia en los ejemplos 6 a 8 del capítulo descriptivo, únicamente se generan moduladores anti-DLL3 del tipo de anticuerpos monoclonales murinos y humanizados.
- 5- Las reivindicaciones 6 a 9 no son claras porque definen un anticuerpo anticuerpo anti – DLL3, en términos de que dicho anticuerpo compite por la unión a una proteína humana DLL3 con un anticuerpo de referencia. Se le recuerda a la solicitante que no es correcto definir un anticuerpo en términos referentes a un compuesto (anticuerpo) con el que compite por el enlace a DLL3, ya que este debe ser definido a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa a partir de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.
- 6- La reivindicación 10 no es clara porque no define el agente citotóxico específico que esta conjugado, ligado o asociado con un anticuerpo anti-DLL3.
- 7- Las reivindicaciones 11 y 16 no tienen sustento en la descripción con pruebas técnicas para el desarrollo de un conjugado anticuerpo anti-DLL3-fármaco que comprenda como agente citotóxico una auristatina, un maitansinoide o caliqueamicina. Se sugiere a la solicitante restringir el objeto a la solicitud a los conjugados que comprenden como agente citotóxico un pirrolobenzodiazepina (PBD), tal y como se evidencia en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo.
- 8- La reivindicación 13 no es clara ya que no define la secuencia de ADN que codifica la región variable de cadena pesada y de cadena ligera, a partir de sus características técnicas esenciales, especificando la secuencia nucleótida completa con su respectivo SEQ ID NO. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de dicha reivindicación e incorporar la secuencia polinucleótida.
- 9- La reivindicación 14 no es clara porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene. Adicionalmente no se define una célula huésped en términos de una línea celular, por lo cual podría entenderse como parte de un organismo completo y por ende considerarse como un objeto exceptuado de patentabilidad.
- 10- Las reivindicaciones 15, 18 y 23 no es clara porque no define un conjugado anticuerpo-fármaco, en términos de sus características técnicas esenciales, indicando la estructura aminoácida completa del anticuerpo anti-DLL3. Adicionalmente no se indica el tipo de conector opcional (L), y el tipo de agente citotóxico (D). Se recuerda a la solicitante que no es correcto definir un conjugado anticuerpo fármaco en términos de la interacción del anticuerpo anti-DLL3 con un epítipo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3

según las SEQ ID NO: 3 o 4, ya que este debe ser definido a partir de la estructura aminoácida completa de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Se sugiere a la solicitante especificar el tipo de conector opcional (L) y el agente citotóxico (D), con el objetivo de poder distinguir la invención del estado de la técnica.

11-Las reivindicaciones 19 a 22 no presentan sustento en la descripción con pruebas técnicas para el desarrollo de un conjugado anticuerpo anti-DLL3-fármaco que comprenda todos los dímeros de PBD que resultan de las diferentes sustituciones de radicales en las posiciones R, R', R², R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, y R¹¹; es decir aquellos que comprendan un conjugado según la fórmula (AC). Se sugiere a la solicitante restringir el objeto a la solicitud a una generalización razonable de los dímeros de pirrolobenzodiazepina (PBD) que tienen sustento según los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 24 de febrero de 2012, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011093097	Anti-DLL3 antibody	28/Enero/2011
D2	R&D Systems a bio-techne brand, Catalog Number: MAB4315	"Human DLL3 Antibody Monoclonal Mouse IgG2B Clone # 378703"	5/Mayo/2010
D3	US20030180784	"Novel human Delta3 compositions and therapeutic and diagnostic uses therefor"	25/Septiembre/2003
D4	US20110256157	"Pyrrolobenzodiazepines and conjugates thereof"	20/Octubre/2011

El documento D1¹ divulga un anticuerpo capaz de unirse a DLL3, el cual preferiblemente reconoce la región que comprende los aminoácidos 216 a 492 de la proteína DLL3 humana. Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo el anticuerpo anti-DLL3, y un método de diagnóstico para el cáncer empleando dicho anticuerpo (Abstract).

El documento D2² divulga un anticuerpo monoclonal anti-DLL3 generado contra la región Ala27-Pro488 de la proteína DLL3 humana (Todo el documento).

El documento D3³ divulga un anticuerpo que se une específicamente a la proteína Delta3 (Pág. 37, Párr. [0319]).

El documento D4⁴ divulga un conjugado que comprende un compuesto PDB conectado a través de la posición N10 por un enlazador a un agente de unión celular, el cual preferiblemente es un anticuerpo (Pág. 2, Párr. [0014]).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2011093097A1&KC=A1&FT=D>

2<https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/mab4315.pdf>

3<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2003180784A1&KC=A1&FT=D>

4<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011256157A1&KC=A1&FT=D>

La reivindicación 1 consiste en “*Un anticuerpo que se une específicamente a un epítopo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3 establecida como SEC ID NO: 3 o 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo injertado con CDR, anticuerpo humanizado, o anticuerpos humano*” (Pág. 7, Radicado N° 14-184798-00006-0000).

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

Características Esenciales	D1
Anticuerpo que se une específicamente a una proteína DLL3	Anticuerpo que se une a la proteína DLL3 (Pág. 69, Rv. 1).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulga un anticuerpo que se une a la proteína DLL3, el cual presenta actividad citotóxica, preferiblemente actividad citotóxica celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Adicionalmente presenta actividad de internalización, y puede ser ligado a una sustancia citotóxica (Pág. 3, Párr. [0010]).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 10,13 y 14 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en “*Un anticuerpo que se une específicamente a un epítopo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3 establecida como SEC ID NO: 3 o 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo injertado con CDR, anticuerpo humanizado, o anticuerpos humano*” (Pág. 7, Radicado N° 14-184798-00006-0000).

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

Características Esenciales	D2
Anticuerpo que se une específicamente a una proteína DLL3	Anticuerpo monoclonal anti-DLL3 (Todo el documento).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, en el cual se divulga un anticuerpo monoclonal anti-DLL3 generado contra la región Ala27-Pro488 de la proteína DLL3 humana (Todo el documento).

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en “*Un anticuerpo que se une específicamente a un epítopo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3 establecida como SEC ID NO: 3 o 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo injertado con CDR, anticuerpo humanizado, o anticuerpos humano*” (Pág. 7, Radicado N° 14-184798-00006-0000).

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

Características Esenciales	D3
Anticuerpo que se une específicamente a una proteína DLL3	Anticuerpo que se une a la proteína Delta3 (Pág. 37, Párr. [0319]).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas

previamente en el documento D3, en el cual se divulga un anticuerpo que específicamente se une a Delta3 (Pág. 37, Párr. [0322]), el cual puede ser un anticuerpo quimérico y/o humanizado (Pág. 40, Párr. [0337]), siendo útil en el tratamiento de diferentes tipos de trastornos proliferativos (Pág. 41, Párr. [0349 - 0350]).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D3.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 10, 13 y 14 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 15 consiste en *“Un conjugado de anticuerpo-fármaco de formula: M-[L-D]n o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde a) M comprende un anticuerpo anti-DLL3 que se une específicamente a un epítipo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3 especificada como SEC ID NO: 3 o 4; b) L comprende un conector opcional; c) D es un agente citotóxico; y d) n es un número entero comprendido entre 1 y 20* (Pág. 8, Radicado N° 14-184798-00006-0000).

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

Características esenciales	D4	D1
Conjugado de anticuerpo-fármaco de formula: M-[L-D]n o una sal farmacéuticamente aceptable de este	Conjugado que comprende la fórmula Ab-(L-D)p (Pág. 103, Rv. 46).	No registra
M comprende un anticuerpo anti-DLL3	Ab es un anticuerpo (Pág. 103, Rv. 46).	Anticuerpo que se une a la proteína DLL3 (Pág. 69, Rv. 1).
L comprende un conector opcional	L es un conector (Pág. 103, Rv. 46).	No registra
D es un agente citotóxico	D es el fármaco PBD (Pág. 103, Rv. 46).	No registra
n es un número entero comprendido entre 1 y 20	P es un numero entero de 1 a 8 (Pág. 103, Rv. 46).	No registra

El documento D4 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga un conjugado que comprende el fármaco pirrolobenzodiazepina (PBD), conectado a través de la posición N10 por un enlazador a un agente de unión celular (Pág. 7, Párr. [0157]), el cual puede ser un anticuerpo monoclonal, que se puede unir a uno o mas antígenos asociados a la formación de tumores o a receptores de superficie celular (Pág. 22, Párr. [0549]). Dicho anticuerpo puede estar conectado con uno o varios monómeros o dímeros de PBD (Pág. 22, Párr. [0546]). Adicionalmente se divulgan las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo el conjugado anticuerpo-fármaco (Pág. 54, Párr. [1022 - 1032]).

La diferencia entre el conjugado anticuerpo-fármaco definido en la reivindicación 15, y el conjugado que comprende la fórmula Ab-(L-D)p divulgado en el documento D4, consiste en que el conjugado anticuerpo-fármaco reclamado en la solicitud, comprende un anticuerpo anti-DLL3.

El efecto que logra el producir un conjugado que comprenda un anticuerpo anti-DLL3, consiste en ralentizar o suprimir de forma drástica el crecimiento tumoral *in vivo*, validando el uso de un anti-DLL3 como diana terapéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo producir un conjugado anticuerpo-fármaco, útil en el tratamiento de trastornos proliferativos.

Sin embargo, el documento D1 ya divulgaba un anticuerpo que se une a la proteína DLL3, el cual presenta actividad citotóxica, preferiblemente actividad citotóxica celular dependiente de anticuerpos (ADCC), en donde dicho anticuerpo puede ser ligado a una sustancia citotóxica (Pág. 3, Párr. [0010]), siendo útil en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos celulares tal como el cáncer (Pág. 24, Párr. [0075]).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anticuerpo anti-DLL3 útil en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos celulares tal como el cáncer divulgado en el documento D1, en el conjugado anticuerpo-fármaco de formula Ab-(L-D)p, que comprende el fármaco PBD como agente citotóxico, siendo reconocido como un agente antitumoral muy potente divulgado en el documento D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 15 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D4 y D1, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 24, no mencionan alguna característica que haga inventivo el conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 15, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011093097	1 a 5, 10,13 y 14	Novedad
D1	WO2011093097	15 a 24	Nivel inventivo
D2	R&D Systems a bio-techne brand, Catalog Number: MAB4315	1 a 5	Novedad
D3	US20030180784	1 a 5, 10,13 y 14	Novedad
D4	US20110256157	15 a 24	Nivel inventivo

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: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL Radicado N° 14-0184798-00006-0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los booleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		Antibodies or antibody anti-DLL3, DLL3 protein, DLL3 modulators, cáncer treatment, Antibody Drug Conjugates (ADCs), Pyrrolbenzodiazepine (PBDs).				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		C07K 16/28 // 16/30 // 14/47, A61K 47/48, A61P 35/00.				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Patentscope		Google/patents				
NCBI		PatBase				
Espacenet		ScienceDirect				
Lens						
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
INTERNATIONAL SEARCH REPORT EPO	31/Enero/2014	WO2011/093097	1 - 20	Novedad/ Nivel Inventivo	X	
		Human DLL3 Antibody Monoclonal Mouse IgG2B Clone # 378703, Catalog Number: MAB4315 Author:R&D Systems Publication data:R&D System catalog URL:http://www.rndsystems.com/pdf/MAB4315.pdf	1 - 20	Novedad/ Nivel Inventivo	X	
		Anti-Delta3, clone 1E7.2 Author:Millipore Publication data:20080715 usa URL:http://www.millipore.com/catalogue/item/MABT189?cid=bi0s-antr-1012-1206.	1 - 20	Novedad/ Nivel Inventivo		X
		US2003/180784	1 - 20	Novedad/ Nivel Inventivo	X	
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
Chapman G et al., "Notch inhibition by the ligand DELTA-LIKE 3 defines the mechanism of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis". Hum Mol Genet. Mar. 1, 2011;20(5):905-16. PMID: 21147753						
Dunwoodie et al, "Mouse Dll3: a novel divergent Delta gene which may complement the function of other Delta homologues during early pattern formation in the mouse embryo." Development. Aug. 1997;124(16):3065-76						
Gefferis I et al., "Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo." J Cell Biol. Jul. 30, 2007; 178(3):465-76. PMID: 17664336						
Henke RM et al. "Ascl1 and Neurog2 form novel complexes and regulate Delta-like3 (DLL3) expression in the neural tube." Dev Biol. Apr. 15, 2009; 328(2):529-40 PMID:19389376						
Hoynes GF, et al., "A cell autonomous role for the Notch ligand Delta-like 3 in alphabeta T-cell development." Immunol Cell Biol. Apr. 2011; 89(6):696-705. PMID: 21151194						
US2012328624						
US2004259114						
US2010098702						
US2011256157						
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
--------------------------------	------	----------	----------	------	--------------

Búsqueda de secuencias

SEQ ID NO: 84

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

Alignments  Download  GenPept  Graphics  Distance tree of results  Multiple alignment 							
	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
☐	Sequence 84 from patent US 8986972	359	359	100%	5e-118	100%	AKX41182.1
☐	Sequence 231 from patent US 7977461	342	342	99%	6e-111	96%	AEK17941.1
☐	Sequence 60 from patent US 8986972	339	339	99%	4e-110	95%	AKX41158.1
☐	Sequence 227 from patent US 7977461	340	340	98%	6e-110	96%	AEK17939.1
☐	Sequence 194 from patent US 8986972	337	337	99%	3e-109	95%	AKX41292.1
☐	Sequence 42 from patent US 7700739	337	337	99%	5e-109	94%	ADL84037.1
☐	Sequence 38 from patent US 7700739	335	335	99%	2e-108	94%	ADL84033.1
☐	Sequence 8 from patent US 7371825	339	339	99%	2e-108	95%	ACE30880.1
☐	Sequence 77 from patent US 8168181	335	335	99%	2e-108	94%	AFL05497.1
☐	Sequence 13 from patent US 8618264	334	334	99%	3e-108	95%	AHH60171.1

US8986972 Es la misma solicitud

SEQ ID NO: 85

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

Alignments							
Description							
	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession	
☐ Sequence 85 from patent US 8986972	396	396	100%	7e-131	100%	AKX41183.1	
☐ Sequence 61 from patent US 8986972	364	364	100%	3e-118	93%	AKX41159.1	
☐ Sequence 195 from patent US 8986972	349	349	100%	3e-112	92%	AKX41293.1	
☐ Sequence 9 from patent US 6894149	345	345	100%	1e-110	92%	AAY73825.1	
☐ Sequence 8 from patent US 6894149	345	345	100%	3e-109	92%	AAY73824.1	
☐ Sequence 22 from patent US 8044179	341	341	100%	9e-109	90%	AER78031.1	
☐ Sequence 5 from patent US 9062115	339	339	100%	4e-108	90%	AMF24837.1	
☐ Sequence 6 from patent US 8470326	343	343	100%	4e-108	91%	AGO69942.1	
☐ Sequence 406 from patent US 7754209	339	339	100%	5e-108	89%	ADS11641.1	
☐ Sequence 84 from patent US 7993915	336	336	100%	4e-107	88%	AEN29315.1	

US8986972 Es la misma solicitud

SEQ ID NO: 212

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected:0

Alignments  Download  GenPept  Graphics  Distance tree of results  Multiple alignment 							
Description		Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
☐	Sequence 212 from patent US 8986972	360	360	100%	4e-118	100%	AKX41310.1
☐	Sequence 64 from patent US 7700739	341	341	100%	1e-110	96%	ADL84053.1
☐	Sequence 78 from patent US 7700739	339	339	100%	8e-110	95%	ADL84067.1
☐	Sequence 91 from patent US 7700739	332	332	100%	4e-107	94%	ADL84080.1
☐	Sequence 58 from patent US 8835610	332	332	100%	6e-107	95%	AJN08039.1
☐	Sequence 74 from patent US 8044178	329	329	99%	8e-106	93%	AER77985.1
☐	Sequence 74 from patent US 8835610	326	326	100%	2e-104	94%	AJN08055.1
☐	Sequence 76 from patent US 8044178	323	323	99%	2e-103	92%	AER77986.1
☐	Sequence 59 from patent US 8835610	321	321	100%	1e-102	94%	AJN08040.1
☐	Sequence 75 from patent US 8835610	313	313	100%	1e-99	90%	AJN08056.1

SEQ ID NO: 213

Sequences producing significant alignments:

Select: All None Selected:0

	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
☐	Sequence 213 from patent US 8986972	397	397	100%	1e-131	100%	AKX41311.1
☐	Sequence 211 from patent US 8986972	352	352	100%	2e-113	92%	AKX41309.1
☐	Sequence 46 from patent US 8119133	349	349	100%	9e-112	91%	AFB84376.1
☐	Sequence 39 from patent US 8383778	346	346	100%	1e-110	89%	AGM70143.1
☐	Sequence 45 from patent US 8119133	345	345	100%	2e-110	90%	AFB84375.1
☐	Sequence 68 from patent US 8153134	345	345	100%	4e-110	89%	AFK95059.1
☐	Sequence 16 from patent US 7771720	343	343	100%	8e-110	90%	ADS20605.1
☐	Sequence 47 from patent US 8119133	342	342	100%	4e-109	90%	AFB84377.1
☐	Sequence 6 from patent US 8067546	336	336	100%	5e-107	90%	AEU59602.1
☐	Sequence 4 from patent US 8067546	355	355	100%	1e-106	93%	AEU59601.1

Búsqueda en PatBase

PatBase

Username: SIC3@patbase.com
Subaccount: Mario Forero

Menu Search History Session Folder Order Help Logoff

Search 5: TAC=(((Conjugates) and (Pyrrolobenzodiazepine))) and CPC=(C07K or A61K)
Results 61

Explore search Edit and resend search

Information Shortcuts

Command Reference

Bibliographic data
Textual data
Update commands
Operators
Navigation / shortcuts

#	Search query	Results	Options
5	TAC=(((Conjugates) and (Pyrrolobenzodiazepine))) and CPC=(C07K or A61K)	61	View Browse Hits Optimise more...
4	TAC=(((Modulators) and (DLL3) and (Pyrrolobenzodiazepine))) and CPC=(C07K or A61K)	2	View Browse Hits Optimise more...
3	TAC=(((antibodies or antibody) and (delta3))) and CPC=(C07K or A61K)	20	View Browse Hits Optimise more...
2	TAC=(((antibodies or antibody) and (DLL3))) and CPC=(C07K or A61K)	23	View Browse Hits Optimise more...
1	TAC=(((ANTIBODIES~ OR ANTIBODY~) AND (DELTA~ LIKE~ PROTEIN~ 3)))	1	View Browse Hits Optimise more...

13) Family number: 49385487 (US2012328624A) Similar Translate Full-text Status Citations

Title: [EN] ANTI-DLL3 ANTIBODY

Abstract: Source: US2012328624A [EN] It is intended to disclose an **antibody** which binds to **DLL3** protein. Preferably, the **antibody** of the present invention recognizes a region from amino acids 216 to 492 in human **DLL3** having the amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: 1. The present invention also provides a pharmaceutical composition, for example, an anticancer agent, comprising the **antibody** of the present invention as an active ingredient. The present invention further discloses a method for diagnosing cancer using the **antibody** of the present invention and a diagnostic drug for cancer comprising the **antibody** of the present invention.

Classifications: Classification Explorer

International (ipc s-9): A61K39/395 A61K47/48 A61P35/00 C07K16/18 C07K16/28 C07K16/30 C12N15/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/50 G01N33/574 G01N33/68 (Advanced/Invention); A61K39/00 (Advanced/Non-invention)

CPC: C07K16/3023 A61K2039/505 C07K2317/24 C07K2317/30 C07K2317/732 C07K2317/77 C07K2319/30 C12Q1/6886 C12Q2600/118 G01N33/574 G01N2333/4703 A61K47/48592

European: C07K16/30D C12Q1/68M6B G01N33/574 M07K317/240 M07K317/732 M07K317/770 M07K319/30 M12Q600/118 S01N333/47A1

US: 424/139.1 424/178.1 435/375 435/7.23 530/387.9 530/391.7

Family: Family Explorer

Publication number	Publication date	Application number	Application date	Links
EP2530091 A1	20121205	EP20110736812	20110128	
EP2530091 A4	20130710	EP20110736812	20110128	
JP2011093097 A1	20130530	JP20110551775T	20110128	

PatBase - US2012328624_A1

Patent Application Publication Dec. 17, 2012 Sheet 1 of 12 US 2012/028624 A1

Title: [EN] **DLL3** MODULATORS AND METHODS OF USE

Abstract: Source: US2014363455A [EN] Novel modulators, including **antibodies** and derivatives thereof, and methods of using such modulators to treat proliferative disorders are provided.

Classifications: Classification Explorer

International (ipc 8-aj): A61K31/407 A61K31/551 A61K31/5517 A61K39/395 A61K45/00 A61K47/42 A61K47/48 A61P11/00 A61P35/00 C07K C07K14/47 C07K16/00 C07K16/18 C07K16/28 C07K16/30 C07K16/46 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N15/00 C12N15/09 C12N15/13 C12N15/63 C12N5/10 C12P21/08 G01N33/53 G01N33/563 G01N33/574 G01N33/577 (Advanced/Invention); A61K39/00 (Advanced/Non-invention); A61K A61P C07K (Subclass/Invention)
CPC: A61K31/5517 A61K2039/505 C07K16/30 A61K47/48469 A61K47/48561 A61K47/48561 A61K47/48561 A61K47/48561 C07K16/3023 C07K2317/70 C07K2317/77 G01N33/57423 G01N33/57492 G01N2333/70596 C07K2317/21 C07K2317/31 C07K2317/35 C07K2317/55 C07K2317/54 C07K2317/622 C07K16/2809 C07K2317/76 A61K47/48715 C07K16/3069 C07K2317/73 C07K16/18 A61K47/48384 A61K47/48538 C07K16/28
US: 1/1 424/130.1 424/134.1 424/139.1 424/141.1 424/178.1 424/179.1 424/181.1 435/235.1 435/252.3 435/320.1 435/325 435/326 435/352 435/354 435/358 435/369.1 435/77.23 530/387.1 530/387.3 530/387.9 530/388.1 530/391.7 530/391.9 536/23.53

Family: Family Explorer

Publication number	Publication date	Application number	Application date	Links
AU2013203459 AA	20130912	AU20130203459	20130222	
CA2865404 AA	20140822	CA20132865404	20130222	
CL2014002240 A1	20150515	CL20140002240	20140822	
CN104520324 A	20150415	CN201380010475	20130222	

Title: [EN] SITE-SPECIFIC **ANTIBODY** CONJUGATION METHODS AND COMPOSITIONS
[FR] PROCÉDES DE CONJUGAISON D'ANTICORPS REGIOSPECIFIQUES ET COMPOSITIONS

Abstract: Source: WO15031698A8 [EN] Provided are **antibody** drug conjugates (ADCs), and methods of using such ADCs to treat proliferative disorders. In some aspects, the disclosure provides engineered **antibodies** that immunospecifically react with a determinant on tumor initiating cells, such as **DLL3**, SEZ6, or CD324. The **antibodies** comprising one or more unpaired cysteine residues provide site(s) for the selective and controlled conjugation to a therapeutic or diagnostic agent.

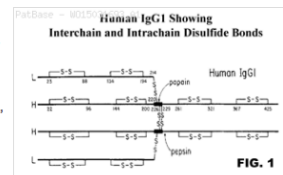
[FR] L'invention concerne de nouveaux conjugués anticorps-médicament (ADC) et des méthodes d'utilisation de ces ADC pour traiter des troubles prolifératifs. Plus spécifiquement, l'invention porte sur un anticorps génétiquement construit qui réagit avec un déterminant de **DLL3**, SEZ6 ou CD324. Les anticorps comprennent un ou plusieurs résidus cystéine non appariés, qui constituent un/des sites pour la conjugaison sélective et contrôlée à un agent de diagnostic ou thérapeutique.

Classifications: Classification Explorer

International (ipc 8-aj): A61K A61K31/5517 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K47/48 A61P35/00 C07K16/00 C07K16/18 C07K16/28 C07K16/46 C12P21/08 G01N33/574 (Advanced/Invention)
CPC: C07K16/2896 A61K2039/505 C07K2317/24 C07K2317/53 C07K2317/73 A61K47/48569 A61K47/481 A61K47/48384 G01N33/57407 A61K47/48561 G01N33/57423 C07K16/28 C07K2317/33 C07K2317/34 C07K2317/77 A61K47/48369 A61K31/5517 A61K47/48592

Family: Family Explorer

Publication number	Publication date	Application number	Application date	Links
AU2014312210 AA	20150305	AU20140312210	20140828	
AU2014312215 AA	20150305	AU20140312215	20140828	

Title: [EN] ANTI-**DLL3** **ANTIBODIES** AND DRUG CONJUGATES FOR USE IN MELANOMA
[FR] ANTICORPS ANTI-**DLL3** ET CONJUGUES DE MÉDICAMENTS DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS DANS UN MELANOME

Abstract: Source: WO15127407A1 [EN] Anti-**DLL3** **antibodies** and **antibody** drug conjugates for use in the diagnosis and treatment of melanoma.

[FR] La présente invention concerne des anticorps Anti-**DLL3** et des conjugués anticorps-médicament destinés à être utilisés dans le diagnostic et le traitement d'un mélanome.

Classifications: Classification Explorer

International (ipc 8-aj): A61K39/395 A61K47/48 G01N33/574 (Advanced/Invention)
CPC: A61K39/395 G01N33/5743 G01N2800/52 A61K47/48438 A61K47/48561 A61K47/48623

Family: Family Explorer

Publication number	Publication date	Application number	Application date	Links
WO15127407 A1	20150827	WO2015US17171	20150223	

Priority: Priority Map

US20140942796P 20140221

Probable Assignee: STEMCENTRX INC

FIG. 5

Clone	Bin	Domain	Affinity (nM)
SC36.4	F	EGF4	0.97
SC36.8	A	EGF5	0.97
SC36.10	E	EGF7	4.97
SC36.13	B	EGF2	2.08
SC36.15	E	N-terminal	0.97
SC36.25	C	N-terminal	0.28
SC36.34	D	EGF1	0.28
SC36.39	I	EGF6	1.07
SC36.40	A	EGF1	0.97
SC36.51	H	N-terminal	2.07
SC36.54	D	EGF1	1.07
SC36.63	B	EGF2	0.97
SC36.67	D	EGF1	0.97

Title: [EN] **PYRROLOBENZODIAZEPINES** AND **CONJUGATES** THEREOF

Abstract: Source: US2011256157A [EN] **Conjugates** and compounds for making **conjugates** which are PBD molecules linked via the N10 position are disclosed, along with the use of the **conjugates** for treating proliferative diseases, including cancer.

Classifications: [Classification Explorer](#)

International (pc s-a): A61K31/551 A61K31/5517 A61K38/05 A61K39/395 A61K47/42 A61K47/48 A61P35/00 B65D85/84 C07D C07D487/02 C07D487/04 C07D519/00 C07K16/00 C07K16/18 C07K16/28 C07K16/30 C07K17/02 C07K5/062 C07K5/065 (Advanced/Invention);

A61P35/00 (Advanced/Non-invention);

A61K47/00 A61K47/48 A61P35/00 C07D487/00 C07D487/04 (Core/Invention);

A61K31/5517 A61P35/00 C07D487/04 (Core/Non-invention);

A61K A61P C07D (Subclass/Invention)

CPC: A61K47/48638 A61K47/48561 A61K47/48584 C07D487/04 C07D519/00

European: A61K47/48T4B28 A61K47/48T4B30B A61K47/48T4B30P C07D487/04 C07D519/00

US: 206/524.1 206/524.100S 424/178.1 424/181.1 424/181.100P 530/391.7 530/391.9 530/391.900S 540/496 540/496S 540/561

Family: [Family Explorer](#)

Publication number	Publication date	Application number	Application date	Links
AU2011239507 AA	20111020	AU20110239507	20110415	
AU2011239507 BB	20150409	AU20110239507	20110415	

