

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-STEMCENTRX, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS ANTI-DLL3, CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-DLL3-FÁRMACO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-DLL3-FÁRMACO".- Clase C07K 16/28.-Expediente número 14-184.798.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de Junio 28 de 2016.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites del título, claridad de las reivindicaciones, novedad y nivel inventivo me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador menciona que el mismo no es claro porque no establece el alcance de la invención. Frente a esto, el señor Examinador sugiere hacer las correcciones necesarias.

Tomando en consideración esta objeción y la sugerencia del señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"ANTICUERPOS ANTI-DLL3, CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-DLL3-FÁRMACO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-DLL3-FÁRMACO"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de los anticuerpos y conjugados reclamados. Por consiguiente, el nuevo título acata completamente la sugerencia presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **SOLICITUD DIVISIONAL.**

a) Debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, me permito indicar que se ha dividido la presente solicitud de patente en **dos (2)** solicitudes, a saber:

i) Una solicitud **original** con un **capítulo reivindicatorio** compuesto por **28 reivindicaciones** que encuentran sustento en la memoria descriptiva presentada a este Despacho con la presente solicitud número **14-184.798**.

A este respecto, me permito resaltar que dicho capítulo reivindicatorio compuesto por 28 reivindicaciones, corresponde a un capítulo reivindicatorio modificado, el cual será descrito más adelante dentro del presente memorial.

ii) Una solicitud **divisional** que presenta un **capítulo reivindicatorio** constituido por **14 reivindicaciones** que encuentran su sustento en la memoria descriptiva presentada a este Despacho con la solicitud número **14-184.798**.

En relación con lo anterior, me permito reiterar que los capítulos reivindicatorios tanto de la solicitud original como de la solicitud divisional cuentan con pleno sustento en el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio, y no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención.

b) Anexo los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

i) **Solicitud No. 14-184.798: "ANTICUERPOS ANTI-DLL3, CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-DLL3-FÁRMACO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-DLL3-FÁRMACO"**.

(a) Copia de las páginas **198 a 203** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, compuesto por **28 reivindicaciones**, y que tienen como base las reivindicaciones 1, 5, 8-17, 19-24 actualmente presentadas con la solicitud número **14-184.798** y además incluye nuevas reivindicaciones que presentan sustento en la memoria descriptiva de la solicitud inicialmente radicada el 22 de Agosto de 2014; y

(b) Me permito mencionar que el respectivo pago por la tasa que causan las reivindicaciones adicionales **25 a 28**; se efectuó a través de la plataforma SIPI.

ii) **Solicitud Divisional: "MODULADORES DLL3 Y MÉTODOS DE EMPLEO".**

- (a) Me permito mencionar que los respectivos pagos por **(i)** los derechos que causa el presente fraccionamiento, **(ii)** la tasa que causan las reivindicaciones adicionales **11 a 14**; y **(iii)** el pago de Examen de Patentabilidad, se efectúan a través de la plataforma SIPI;
- (b) Resumen-objeto y finalidad de la invención;
- (c) Páginas **1 a 197** del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **14-184.798**;
- (d) Páginas **198 a 200** del capítulo reivindicatorio compuesto por **14 reivindicaciones** que se basan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones 1-14 presentadas originalmente en la solicitud número **14-184.798**, las cuales encuentran sustento en las revelaciones de la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado de la solicitud número **14-184.798**;
- (e) Listado de Secuencias;
- (f) Figuras;
- (g) Copia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o a la doctora ANA MARIA CASTRO, y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor ENRIQUE ÁLVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial la sociedad **STEMCENTRX, INC**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y domiciliada en South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América; y
- (h) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

iii) Por otro lado, dado que la fecha de presentación de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento es la misma **Agosto 22 de 2014** atentamente solicito a usted se sirva reconocer esta fecha. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para esta solicitud fraccionada, acorde con el objeto de las mismas, es la siguiente: **C07K 16/28**.

iv) En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, de las solicitudes **US 61/603,173 de Febrero 24 de 2012** y **US 61/719,803 de Octubre 29 de 2012**.

v) Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es la sociedad **STEMCENTRX, INC**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y domiciliada South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

vi) Así mismo, reitero a usted que los documentos que acreditan mi calidad de Representante Legal de dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado junto con mi memorial de inscripción de afectaciones del **20 de Octubre de 2015**.

vii) De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar tanto la solicitud original como la solicitud divisional presentada.

5. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD ORIGINAL OBJETO DEL ESTUDIO DE PATENTABILIDAD EN CUESTIÓN.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una modificación al **capítulo reivindicatorio** presentado junto con este memorial, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con la mencionada modificación al **capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada los Anticuerpos Anti-DLL3, conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco, lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada y ahora se refiere a un anticuerpo anti-DLL3 donde, el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 213.

Adicionalmente, esta reivindicación encuentra pleno sustento en la solicitud Internacional PCT/US2013/027391, específicamente en las páginas 3, 4, 5, 6, 37, 39, incluyendo la Tabla denominada Definiciones de CDR.

- **Nueva Reivindicación 2:** Corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva enumeración del capítulo reivindicatorio y además especifica que el anticuerpo anti-DLL3 comprende ciertos residuos de las SEQ ID No. 212 y 213.
- **Nuevas Reivindicaciones 3 y 4:** Corresponden a nuevas reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1, las cuales mencionan que el anticuerpo ANTI-DLL3 de la invención comprende los residuos 23-34, 50-56, 89-97, 26-32, 50-58, 95-102, 30-36, 46-55, 89-96, 30-35, 47-58, 93-101, 47-58, 93-101 de las SEQ ID No_212 y 213, donde los residuos se numeran según Chothia y MacCallum respectivamente.
- **Nueva Reivindicación 5:** Corresponde a la reivindicación 9 actualmente presentada, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1 y ahora hace mención específica que en anticuerpo corresponde a un anticuerpo anti-DLL3.
- **Nuevas Reivindicaciones 6 y 7:** Corresponden a las reivindicaciones 1 y 5 actualmente presentadas, las cuales ha sido modificadas y ahora especifican que el anticuerpo anti DLL-3 de la invención es un anticuerpo monoclonal, quimérico, anticuerpo con injertos de CDR o un anticuerpo humanizado.

Estas reivindicaciones presentan sustento en las páginas 3 y 4 del documento PCT/US2013/027391.

- **Nuevas Reivindicaciones 8 a 11:** Corresponden a las reivindicaciones 10-13 actualmente presentadas, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva enumeración del capítulo reivindicatorio y además ahora hacen referencia a un anticuerpo anti-DLL3 específicamente.
- **Nueva Reivindicación 12:** Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada, en donde se menciona un ácido nucleico que codifica (a) una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 212; y/o (b) una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 213.
- **Nueva Reivindicación 13:** Corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva enumeración y además ahora menciona que la célula huésped es cultivada.
- **Nueva Reivindicación 14:** Corresponde a la reivindicación 15 actualmente presentada, la cual se ha modificado y ahora menciona que M del conjugado de anticuerpo-fármaco M-[L-D]_n comprende un anticuerpo anti-DLL3, donde el

anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 213;

- **Nuevas Reivindicaciones 15 a 19:** Corresponden a las reivindicaciones 16, 17, 19, 20 y 21, en las cuales se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva enumeración y además se ha modificado su redacción para expresar de manera más puntual el objeto de cada una de ellas.
- **Nueva Reivindicación 20:** Corresponde a la reivindicación 21 actualmente presentada, en donde se menciona que el enlazador del conjugado de anticuerpo-fármaco de la nueva reivindicación 19 comprende un enlazador dipéptido.
- **Nuevas Reivindicaciones 21 a 23:** Corresponden a las reivindicaciones 22-24 actualmente presentadas, en las cuales se ha modificado su dependencia de acuerdo a la nueva enumeración.
- **Nuevas Reivindicaciones 24 a 28:** Corresponden a nuevas reivindicaciones, las cuales se refieren a las características esenciales de un kit que comprende (a) uno o más recipientes y (b) una etiqueta o un prospecto asociado con el uno o más recipientes indicando el régimen de dosificación.

Estas reivindicaciones presentan sustento en las páginas 1, 21, 109-115, 116-118, y 169 del documento PCT/US2013/027391.

De acuerdo a lo anterior, me permito expresar que la reivindicaciones **2-4, 6-7 y 18** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 28 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los Anticuerpos Anti-DLL3, conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

6. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- *"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."*

Frente al anterior señalamiento, me permito manifestar que las reivindicaciones 2-4 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado con el propósito de enfocar la materia reclamada a aspectos particulares de la invención

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado se refiere a las características esenciales de los anticuerpos Anti-DLL3. En este sentido me permito mencionar que la nueva reivindicación 1 fue modificada para mencionar un anticuerpo anti-DLL3 donde, el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 213.

Así entonces, es evidente que ahora se mencionan características como las SEQ ID NO de las regiones determinantes de la complementariedad de región variable tanto de la cadena ligera como de cadena pesada, tal y como lo sugirió el Señor Examinador.

Por otro lado, me permito resaltar que la nueva reivindicación 6, si bien corresponde a la materia de la reivindicación 5 actualmente presentada, fue modificada para referirse explícitamente al anticuerpo anti-DLL3 de las nuevas reivindicaciones 1-5, donde el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo monoclonal específicamente.

Por lo tanto, es claro, que cada una de las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio permiten un claro entendimiento de la invención y además comprende características concretas que permiten distinguirla del estado de la técnica anterior.

En este orden de ideas, de manera atenta solicito las objeciones al respecto sean retiradas.

- *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque definen un anticuerpo anti-DLL3 en términos de su unión específica a un epítopo dentro del dominio DSL de una proteína DLL3, en donde el epítopo 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 epítopo, 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."*

Con base en la anterior objeción, me permito resaltar que la reivindicación 2 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial.

Adicionalmente, me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para caracterizar en mayor detalle el anticuerpo anti-DLL3.

Por lo tanto, de manera atenta me permito solicitar que las objeciones al respecto sean retiradas.

- *"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."*

Ante lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, solicito que las objeciones al respecto sean retiradas.

- *"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."*

En conexión a lo anterior, me permito resaltar que la nueva reivindicación 6 si bien se basa en la reivindicación 5 actualmente presentada, ésta ahora se dirige de manera específica a reclamar el anticuerpo anti-DLL3 de las reivindicaciones 1-5, donde el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo monoclonal.

En adición a lo anterior, me permito manifestar que la mención de dicho anticuerpo monoclonal presenta sustento a lo largo de toda la memoria descriptiva de la presente invención. Por lo tanto, solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 6 a 9 no son claras porque definen un 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."*

Con base en lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 6 y 7 actualmente presentadas se han eliminado del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora, me permito resaltar que las reivindicaciones 8-9 (nuevas reivindicaciones 2 y 5) fueron modificadas para expresar las SEQ ID NO. de residuos específicos, además de caracterizar las regiones variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo anti-DLL3. Adicionalmente, me permito mencionar que estas reivindicaciones presentan dependencia de la nueva reivindicación 1 y por ende, adquieren las características esenciales de la misma.

Por otro lado me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio no menciona la característica de enlace competitivo.

Así entonces, solicito de manera atenta que las objeciones al respecto sean retiradas.

- *"La reivindicación 10 no es clara porque no define el agente citotóxico específico que esta conjugado, ligado o asociado con un anticuerpo anti-DLL3."*

Con referencia a lo anterior, me permito manifestar que a lo largo de la descripción de la presente solicitud se divulgan estructuras de diferentes cargas, incluyendo pirrolobenzodiazepinas (PBDs) y citotoxinas tal y como se menciona en la reivindicación 16 (nueva reivindicación 15).

Asimismo, la memoria descriptiva revela varias técnicas mediante las cuales los fármacos pueden unirse vía un conector a un anticuerpo (Páginas 68-99 del documento PCT/US2013/027391). De igual manera, me permito manifestar que los ejemplos demuestran la síntesis de los conjugados de anticuerpo-fármaco, por lo que es claro que el sustento para la materia reclamada se encuentra dentro de la memoria descriptiva.

Consecuentemente, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio modificado incluye todas las características esenciales de la invención. Por lo tanto, solicito que las objeciones al respecto sean superadas.

- *"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."*

Tomando en consideración lo anterior, me permito resaltar que a lo largo de la descripción de la presente solicitud se divulgan estructuras de diferentes cargas, incluyendo pirrolobenzodiazepinas (PBDs) y citotoxinas.

En este orden de ideas, me permito manifestar una persona normalmente versada en la materia al revisar en detalle las enseñanzas de la presente solicitud y utilizando conocimiento y técnicas de rutina, entendería que existen numerosos agentes citotóxicos que pueden ser conjugados a los mencionados anticuerpos anti-DLL3, y además podría especificar particularmente, que un único agente citotóxico no es proporcional con el concepto amplio que implica la invención. En este sentido, me permito resaltar que la invención debe ser considerada como un todo y por lo tanto la materia ahora reclamada debe ser considerada lo suficientemente clara y completa para ser reproducida por un experto en la técnica.

- *"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."*

Con base en lo anterior, me permito resaltar que la reivindicación 13 (nueva reivindicación 11) especifica un ácido nucleico que codifica una región variable de la cadena pesada de aminoácidos o una región variable de la cadena ligera de aminoácidos de un anticuerpo anti-DLL3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

Ahora, me permito llamar la atención del Señor Examinador en cuanto a que el género de los ácidos nucleicos que codifican cualquier secuencia de aminoácidos se caracteriza por ser finito y fácilmente obtenido dado al código genético. Esto es cierto incluso cuando la región variable de la cadena pesada o ligera sólo se definen por sus CDRs, porque así como un experto en la técnica puede diseñar regiones estructurales adecuadas sobre la base de lo que se conoce en la técnica, el experto en la materia al igual podría derivar fácilmente cualquier número de secuencias de ácido nucleico codificadas a las regiones marco. En consecuencia, me permito resaltar que sería una restricción injusta especificar secuencias de ácido nucleico particulares, por lo tanto, solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- *"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."*

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13), ahora especifica una célula huésped cultivada, por lo cual no puede ser considerada como una excepción a la patentabilidad.

Ahora, me permito resaltar que del estado de la técnica se entiende que la expresión de los ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo o los fragmentos del mismo corresponden a una variedad amplia de células procariotas y/o eucariotas (Páginas 48-51 del documento PCT/US2013/027391).

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia podría apreciar o determinar si un vector particular o una célula huésped es apropiada y/o deseable para expresar los anticuerpos reclamados. Así entonces, al especificar concretamente vectores y/o células huésped se restringiría de una manera injusta el alcance de la presente invención.

Por lo tanto, de manera atenta solicito que las objeciones al respecto sean retiradas.

- *"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."*

Con referencia a lo anterior, me permito resaltar que la reivindicación 15 (nueva reivindicación 14) define las características esenciales del anticuerpo anti-DLL3 y ahora se refiere a un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende tres CDRs de región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID No: 212 y tres CDRs de región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID No: 213.

Ahora, con referencia a la reivindicación 18, me permito manifestar que ésta ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Por otro lado y con relación al agente citotóxico y al conector, me permito mencionar que las sugerencias del señor Examinador son de carácter restrictivo. En este sentido, es relevante resaltar que la memoria descriptiva enseña estructuras de diferentes cargas, incluyendo pirrolobenzodiazepinas (PBDs) y revela varias técnicas mediante las cuales los fármacos pueden unirse vía un conector a un anticuerpo (Páginas 68-99 del documento PCT/US2013/027391). Consecuentemente, una persona versada en la materia entendería que existen numerosos agentes citotóxicos y diferentes maneras de unir un anticuerpo con un agente citotóxico y que además cualquier agente citotóxico y conector no es esencial para el concepto general de la invención. Por lo tanto de manera atenta solicito que las objeciones al respecto sean retiradas.

- *"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."*

Con referencia a lo anterior, me permito resaltar que la reivindicación 19 (nueva reivindicación 17) define la estructura de Fórmula AC, la cual es un subgénero de varios PBDs conocidos en el estado del arte.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito manifestar que la descripción divulga varios restos que pueden ser sustituidos por R, R', R², R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ de la Fórmula AC (Páginas 84-98 del documento PCT/US2013/027391). Así entonces, una persona con conocimiento en la técnica estaría preparada para hacer estas sustituciones de rutina y entendería que la estructura resultante aún se encuentra con las limitaciones de la Fórmula AC. Por ejemplo, dos estructuras representativas que caen dentro de las limitaciones de la Fórmula AC se encuentran divulgadas en la página 98 de la solicitud tal y como fue presentada.

Adicionalmente, me permito aclarar que los PBDs de Fórmula AC son aquellos que son usados para preparar los conjugados de anticuerpo-fármaco de los ejemplos 13-17.

Entonces, en vista de las anteriores consideraciones, es claro que la invención debe ser considerada como un todo, ya que contiene todas las características esenciales que permiten un entendimiento completo del objeto principal de la invención.

En vista de todas lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar los novedosos Anticuerpos Anti-DLL3, conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco, que es objeto de la invención. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NOVEDAD.**

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que la reivindicaciones 1-5, 10, 13 y 14 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas de los documentos **WO2011093097 (D1)**, **"Human DLL3 Antibody Monoclonal Mouse IgG2B Clone # 378703" (D2)** y, **US20030180784 (D3)**.

En este sentido, me permito mencionar que con base a lo mencionado en el numeral 5 del presente memorial, las reivindicaciones 2-4 han sido eliminadas del presente capítulo reivindicatorio.

Ahora, con respecto a las objeciones establecidas hacia la reivindicación 1, me permito manifestar que ésta fue modificada para ahora expresar un anticuerpo anti-DLL3 donde, el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 213.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resaltar que **la comparación de la presente invención con los anticuerpos citados en el arte anterior es desproporcionada, dado que dichos documentos no da a conocer un anticuerpo con elementos esenciales tal cual se presenta en el capítulo reivindicatorio modificado.** Por lo tanto, me permito manifestar que el requisito de novedad del nuevo capítulo reivindicatorio de ninguna manera puede verse afectado por las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

Finalmente, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, éste debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. De acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el señor Examinador debe "*verificar (...) si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad*".

En este sentido, es absolutamente evidente que **los Anticuerpos Anti-DLL3, conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco son totalmente novedosos** frente a las enseñanzas de los documentos citados porque dichas anterioridades de ninguna manera divulgan la misma materia con las mismas características y/o secuencias.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos referenciados, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

8. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 15-24 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US 20110256157 (D4) y WO 2011093097 (D1).**

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que el documento D4 se considera el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 y además resalta que el documento D1 se refiere a 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 más antígenos asociados a la formación de tumores o a receptores de superficie celular (Pág. 22, Párr. [0549]).

Asimismo, el Señor Examinador establece que el documento D1 divulga 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]).

Teniendo en cuenta lo anterior, el Señor Examinador establece que la diferencia entre la materia reclamada en la reivindicación 15 y el conjugado divulgado por el documento D4, consiste en que el conjugado anticuerpo-fármaco reclamado en la solicitud, comprende un anticuerpo anti-DLL3.

En consecuencia, el Señor Examinador establece que 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 fórmula 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.

Con referencia a lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las referencias citadas solas o en combinación fallan en divulgar o sugerir el anticuerpo tal y como se encuentra reclamado en la presente solicitud con cada una de sus características, elementos y secuencias particulares.

En este sentido, contrario a lo que establece el Señor Examinador, me permito manifestar que la reivindicación 15 (nueva reivindicación 14) ahora se dirige a un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula M-[L-D]n o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde M comprende un anticuerpo anti-DLL3, donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 213.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que ninguna de las referencias sugeridas por el Señor Examinador se dirigen a un anticuerpo anti-DLL3 o a un conjugado de anticuerpo-fármaco tal y como se encuentran reclamados.

En este sentido, me permito manifestar que el problema solucionado por la presente invención se enfoca en proporcionar composiciones mejoradas y métodos para tratar el cáncer. Tal y como se establece en la página 2 de la memoria descriptiva de la presente solicitud, algunos cánceres no son sensibles o son de respuesta mínima a los tratamientos convencionales, y las limitaciones inherentes en los cuidados terapéuticos estándares y actuales contribuyen a la recaída y la manifestación de la enfermedad de manera agresiva. En consecuencia, sigue siendo un reto el desarrollo de terapias más específicas y potentes para los trastornos proliferativos.

Por lo tanto, es claro que la presente invención divulga por primera vez que DLL3 es inesperadamente encontrado en la superficie de las células iniciadoras de tumores (por ejemplo, células madre de cáncer), de tal manera que la orientación de estas células utilizando un anticuerpo anti-DLL3 en un conjugado de fármaco anticuerpo (ADC) que es útil en el tratamiento de diversos tipos de tumores. Los anticuerpos descritos comparten la característica técnica especial de la unión a DLL3 en las células cancerosas, incluyendo las células iniciadoras de tumores, para mediar de este modo la entrega de un agente citotóxico a las células cancerosas. Entonces, entre los anticuerpos descritos que tienen esta característica técnica especial, son los anticuerpos reivindicados en la presente invención, aquellos que comparten seis CDR particulares para lo descrito anteriormente.

Específicamente, el clon de anticuerpo SC16.56 es un anticuerpo que se une a modo de ejemplo a DLL3 y demuestra un alto nivel de eliminación de células, siendo el clon SC16.56 aquel que comprende las tres CDRs de la región variable de la cadena ligera de la SEC ID NO: 212 y las tres CDRs de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 213. Ahora, un conjugado de anticuerpo-fármaco o ADC por sus siglas en inglés, que comprende el anticuerpo SC16.56 como el componente de anticuerpo suprime el crecimiento del tumor y reduce el volumen del tumor *in vivo* (Ejemplo 16 y la Figura 20F).

Así entonces, estos datos indican que los anticuerpos anti-DLL3 actualmente reivindicados son particularmente y sorprendentemente eficaces como restos de direccionamiento para los agentes citotóxicos.

Ahora, me permito manifestar que si bien el documento D1 da a conocer la premisa general de la preparación de conjugados de anticuerpo-fármaco, como es bien conocido en la técnica, D1 no incluye ningún ejemplo de preparación de conjugados de anticuerpo-fármaco útiles para tratar el cáncer, y mucho menos conjugados que incluyan un anticuerpo anti-DLL3 como actualmente se reivindica en la invención.

Por otro lado, me permito mencionar que el documento D4 describe diversas moléculas de pirrolbenzodiazepinas y sus usos como toxinas. Sin embargo, D4 no enseña la preparación de conjugados de anticuerpo-fármaco con un componente de anticuerpo anti-DLL3, y mucho menos los ADCs particulares y ahora especificados en las reivindicaciones modificadas.

Con base en lo anterior, es claro que los documentos citados carecen en divulgar, sugerir o predecir los ADCs reivindicados en la presente invención, y de especificar que la destrucción eficaz de las células particularmente por los ADCs reivindicados haya sido inesperada.

Así entonces, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación de las enseñanzas del documento D1 mediante las enseñanzas divulgadas en D4, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el documento D1 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera efectuar la modificación mencionada en las enseñanzas del documento D1, si no existe sugerencia alguna sobre una mejora o efecto sorprendente en referencia a los anticuerpos anti-DLL3 con dicha combinación en el estado del arte previo?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*".

En este sentido y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la combinación de los documentos D1 y D4 los anticuerpos anti-DLL3 de la presente invención, es claro que los documentos del arte no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D4, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar Anticuerpos Anti-DLL3, conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco, y están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los Anticuerpos Anti-DLL3, conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados de anticuerpo Anti-DLL3-fármaco, lo cual es objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de dichos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-DLL3 donde, el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 213.
2. El anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 24-34 de SEQ ID NO: 212 para CDR-L1, residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 212 para CDR-L2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 212 para CDR-L3, los residuos 31-35 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H1, residuos 50-65 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H2 y residuos 95-102 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H3, en el que el residuos se numeran según Kabat.
3. El anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 23-34 de SEQ ID NO:212 para CDR-L1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 212 para CDR-L2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 212 para CDR-L3, los residuos 26-32 DE SEQ ID NO:213 para CDR-H1, los residuos 50-58 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según Chothia.
4. El anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 30-36 de SEQ ID NO:212 para CDR-L1, los residuos 46-55 de SEQ ID NO: 212 para CDR-L2, los residuos 89-96 de SEQ ID NO: 212 para CDR-L3, los residuos 30-35 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H1, los residuos 47-58 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H2 y residuos 93-101 de SEQ ID NO: 213 para CDR-H1, los residuos 47-58 de SEQ ID NO:213 para CDR-H2 y los residuos 93-101 de la SEQ ID NO: 213 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según MacCallum.
5. El anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 1, donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 212 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 213.

6. El anticuerpo anti-DLL3 de las reivindicaciones 1-5, donde el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo monoclonal.
7. El anticuerpo anti-DLL3 de las reivindicaciones 1-6, donde el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo quimérico, anticuerpo con injertos de CDR o un anticuerpo humanizado.
8. El anticuerpo anti-DLL3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el anticuerpo está conjugado, ligado, o asociado de otro modo con un agente citotóxico.
9. El anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 8, en el que el agente citotóxico es un pirrolobenzodiacepina (PBD), una auristatina, un maitansinoide o caliqueamicina.
10. El anticuerpo anti-DLL3 de la reivindicación 9, en el que el agente citotóxico es un pirrolobenzodiacepina (PBD).
11. Un ácido nucleico que codifica una región variable de la cadena pesada de aminoácidos o una región variable de la cadena ligera de aminoácidos de un anticuerpo anti-DLL3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
12. Un ácido nucleico que codifica
 - a) Una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 212; y/o
 - b) Una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 213
13. Un vector o célula huésped cultivada que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 11 o 12.
14. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula $M-[L-D]_n$ o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

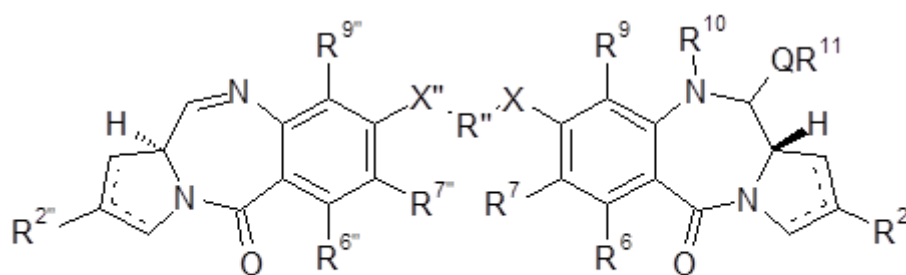
M comprende un anticuerpo anti-DLL3, donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 212, y tres regiones determinantes de la complementariedad de región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 213;

L comprende un conector opcional;

D es un agente citotóxico; y

n es un número entero comprendido entre 1 y 20.

15. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 14, en donde D es un pirrolobenzodiacepina (PBD), una auristatina, un maitansinoide o caliqueamicina.
16. El anticuerpo de la reivindicación 15, en donde D es un pirrolobenzodiacepina (PBD).
17. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 16, en donde la pirrolobenzodiacepina (PBD) comprende la formula AC:



AC

En donde:

las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace, y en el que sólo una de las líneas de puntos en un anillo dado puede ser un doble enlace;

R^2 se selecciona de H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O SO₂ R, CO₂R, COR, y halo, donde R^D selecciona de R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, y halo;

R^6 y R^9 se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

R^7 se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

R^{10} es un enlazador conectado al anticuerpo anti-DLL3; Q se selecciona de O, S y NH;

R^{11} es H, o R o, cuando Q es O, SO₃M, en donde M es un catión metálico;

R y R' se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₃₋₂₀ y grupos arilo C₅₋₂₀, y

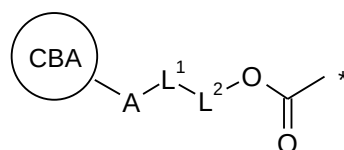
opcionalmente en relación con el grupo NRR' , R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-, 5-, 6- ó 7 miembros de anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X se selecciona de O, S, y N(H);

$\text{R}^{2''}$, $\text{R}^{6''}$, $\text{R}^{7''}$, $\text{R}^{9''}$, y X'' se definen de acuerdo a R^2 , R^6 , R^7 , R^9 , y X, respectivamente; y

R "es un grupo alquileo C_{3-12} , que comprende una cadena opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, uno o más anillos, o ambos o más heteroátomos y uno o más anillos, en el que los anillos uno o más opcionales están opcionalmente sustituidos.

18. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 17, en donde
 R^2 es R;
 R^6 y R^9 son H;
 R^7 es OR, en donde R es un alquilo C_1 ;
Q es O;
 R^{11} es H; y/o
X y X'' son O.
19. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde el enlazador comprende un enlazador escindible.
20. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 19, donde el enlazador comprende un enlazador dipéptido.
21. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14-20, que comprende la estructura:



En donde:

CBA es un agente de unión celular, que es el anticuerpo anti-M DLL3;

A, L^1 , L^2 y son componentes del enlazador L;

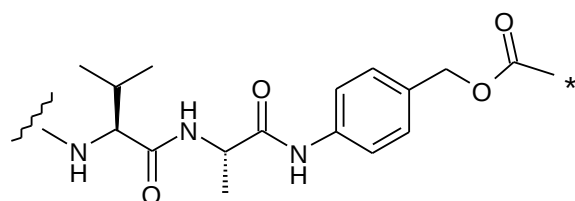
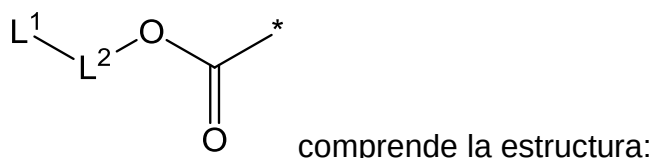
A es un grupo de conexión que conecta L^1 al agente de unión celular (CBA);

L^1 es opcionalmente un enlazador escindible;

L2 es un enlace covalente o junto con el grupo -OC (= O) - forma un enlazador auto-inmolativo; y

En donde el enlazador L se une a la pirrolobenzodiacepina (PBD) en la posición del asterisco (*);

y en donde la fracción inmolativa opcional:



En donde la línea ondulada indica el punto de unión de la estructura directamente a A o a una porción restante de L¹ que está conectado además a A.

22. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14-21, en donde M es el anticuerpo anti-DLL3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
23. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14-22.
24. Un kit que comprende:
 - a) uno o más recipientes que contengan la composición farmacéutica de la reivindicación 23, y
 - b) una etiqueta o un prospecto asociado con el uno o más recipientes indicando el régimen de dosificación para un sujeto que tiene cáncer.
25. Un kit que comprende:
 - a) uno o más recipientes que contengan la composición farmacéutica de la reivindicación 23; y
 - b) una etiqueta o un prospecto asociado con el uno o más recipientes indicando que la composición es para reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores.

- 26.** El kit de las reivindicaciones 24 o 25, donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de riñón o carcinoma neuroendocrino de células grandes.
- 27.** El kit de la reivindicación 26, donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico.
- 28.** El kit de cualquiera de las reivindicaciones 24-27, donde el cáncer comprende tumores refractarios, recidiva tumoral o tumores recurrentes.