

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

Señor(a)
ABBVIE STEMCEMTRX LLC
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/053304				
Fecha de Presentación Internacional	28 de agosto de 2014				

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	N° 16-73017-00000-0000	23 de marzo de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-73017-00000-0000	23 de marzo de 2016
	N° 16073017	31 de agosto de 2016
	N° NC2017/0004046	26 de abril de 2017
Dibujos:	N° 16-73017-00000-0000	23 de marzo de 2016
Secuencias:	N° 16-73017-00000-0000	23 de marzo de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/871,173 Fecha: 28 de agosto de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se acepta para examen la solicitud presentada e identificada con el Radicado N° NC2017/0004046 del 26 de abril de 2017, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial según el Radicado N° 16-73017-00000-0000 del 23 de marzo de 2016.

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

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 47 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° NC2017/0004046 del 26 de abril de 2017.

Título de la solicitud: “CONJUGADOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y MÉTODOS DE USO”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar preparaciones de conjugados anticuerpo fármaco estables y relativamente homogéneas que presentan un índice terapéutico más potentes y dirigidas contra diferentes tipos de trastornos proliferativos asociados a DLL3.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona conjugados específicos de sitio de ligando 3 tipo delta (DLL3) que comprenden cargas útiles de pirrolobenzodiazepina (PBD) que se dirigen eficazmente a las células tumorales y/o células madre de cáncer y pueden usarse para tratar a pacientes que sufran de una amplia variedad de tumores malignos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 47/48.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art. 14 y 21 D486)

El uso de las reivindicaciones 44 a 47 no es patentable de acuerdo con el Art. 14, debido a que pesar de que se encuentran encabezadas en términos de un kit, estas hacen referencia al uso del conjugado de anticuerpo – fármaco para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas.

6. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención contiene la palabra “uso” y de acuerdo con el Art. 14 D 486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria. Adicionalmente se le sugiere a la solicitante cambiar el término “manipulados” por un término técnico preciso tal como “modificados” o “recombinantes”.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

- 1- La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo anti-DLL3 en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID No.) que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del anticuerpo reclamado. Se le sugiere a la solicitante definir el anticuerpo exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica

- 2- Las reivindicaciones 2 a 5 y 7 no son claras porque definen un anticuerpo en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con la modificación estructural, al indicar que dicho anticuerpo es manipulado y que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados; que comprende dos residuos de cisteína no apareados; que cada cadena ligera del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado; y que cada cadena pesada del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado. 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 le sugiere a la solicitante definir el anticuerpo exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 3- La reivindicación 9 no es clara porque reclama un anticuerpo en términos de que este comprende tres CDRs de una cadena ligera caracterizada según la SEQ ID NO: 405, y tres CDRs de una cadena pesada caracterizada según la SEQ ID NO: 407. Sin embargo en ninguno de los casos se especifican los residuos aminoácidos específicos que caracterizan cada uno de los CDRs dentro de las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH), y solo se hace referencia a las secuencias de aminoácidos completas de dichas regiones variables. Se le sugiere a la solicitante incorporar las secuencias de aminoácidos específicas que caracterizan cada uno de las CDRs presentes en las VH y VL que forman los diferentes sitios de unión para el antígeno DLL3.
- 4- La reivindicación 18 no es clara porque no define cual es el agente citotóxico que se encuentra conjugado o asociado a un anticuerpo anti-DLL3 por vía de uno o más residuos de cisteína libre. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 5- Las reivindicaciones 40 y 41 no son claras porque no definen un conjugado anticuerpo-fármaco, en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura aminoácida completa del anticuerpo anti-DLL3, y el tipo de enlazador (L). Se le recuerda a la solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del conjugado de anticuerpo-fármaco reclamado. Se sugiere a la solicitante definir dicho conjugado en términos de la estructura aminoácida completa del anticuerpo anti-DLL3, indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas; y especificar el tipo de enlazador (L), con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

- 6- Las reivindicaciones 20 y 40 no son concisas ya que definen un conjugado anticuerpo-fármaco, en términos de que este comprende un anticuerpo manipulado DLL3 que presenta uno o más residuos de cisteína no apareados, y que comprende un enlazador escindible L; lo cual incluye un sin número de elementos que cumplen con estas características, los cuales no han sido explorados por la solicitante ni se encuentran comprendidas dentro del objeto de la solicitud. Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los anticuerpos anti-DLL3 y enlazadores escindibles utilizados en la producción de los conjugados anticuerpo – fármaco, que presenten sustento en la descripción. Adicionalmente se le recuerda a la solicitante que un conjugado anticuerpo – fármaco se debe definir exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias del anti – DLL3 que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas; y el tipo de enlazador (L), con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 7- Las reivindicaciones 22, 23, 29 y 30 no son claras ni se encuentran sustentadas en la descripción ya que no se indica el tipo de enlazador escindible que une el anticuerpo anti-DLL3 con el resto de fármaco, y la solicitud no presenta evidencia con pruebas técnicas, de que cualquier enlazador escindible pueda ser empleado en la producción de los conjugados de anticuerpo y fármaco reclamados en la solicitud. De hecho el capítulo descriptivo indica que los enlazadores escindibles corresponden a enlazadores tales como Val-Cit, Val-Ala o Phe-Lys (Pág. 65, Radicado N° 16-73017-00000-0000). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los enlazadores escindibles utilizados en la producción de los conjugados anticuerpo – fármaco reclamados, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 8- Las reivindicación 27 a 30 no son claras porque no definen un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura aminoácida completa del anticuerpo anti-DLL3, y el tipo de enlazador (L). Se le recuerda a la solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del conjugado de anticuerpo-fármaco reclamado. Se sugiere a la solicitante definir dicho conjugado en términos de la estructura aminoácida completa del anticuerpo anti-DLL3, indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas; y especificar el tipo de enlazador (L), con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 9- Las reivindicaciones 1, 18, 20, 27, 35, 36, 40, 44 y 46 no son claras porque los términos “uno o más”, y “de más” son imprecisos, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- 10- Las reivindicaciones 36 a 39 no son claras ya que no definen un método de preparación de un conjugado de anticuerpo y fármaco, a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método. En este sentido el paso de “reducir selectivamente el anticuerpo DLL3 manipulado”, es una generalidad que no menciona cual grupo químico del anticuerpo es susceptible de ser reducido. Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.

- 11-Las reivindicaciones 1, 20, 27 y 40 no son concisas porque reclaman un anticuerpo anti-DLL3 o un conjugado anticuerpo – fármaco que comprende un anticuerpo anti-DLL3, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación en fase internacional de la solicitud en trámite: 28 de agosto de 2014, y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación internacional	Fecha de publicación en fase nacional
D1	CO14184798	“Moduladores DLL3 y métodos de empleo”	29/Agosto/2013	22/Agosto/2014

El documento D1¹ divulga métodos, compuestos, composiciones y artículos manufacturados que se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos asociados con DLL3 (p. ej., trastornos proliferativos o trastornos neoplásicos) (Pág. 2, Párr. 3).

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 28 de agosto de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	EP2530091	Anti-DLL3 antibody	05/Diciembre/2012
D3	WO2006/065533	Engineered antibodies and immunoconjugates	22/Junio/2006
D4	R&D Systems a bio-technne brand, Catalog Number: MAB4315	“Human DLL3 Antibody Monoclonal Mouse IgG2B Clone # 378703”	5/Mayo/2010
D5	US20030180784	“Novel human Delta3 compositions and therapeutic and diagnostic uses therefor”	25/Septiembre/2003

El documento D2² 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 (Pág. 3, Párr. [0010]).

1<http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=636376212084422850>

2<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=2530091A1&KC=A1&FT=D>

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

El documento D3³ divulga conjugados de anticuerpo-fármaco que presentan sitios predeterminados y estequiometrías de unión a fármacos. Además se proporcionan las metodologías para la utilización del conjugado anticuerpo – fármaco producidos (Abstract).

El documento D4⁴ divulga un anticuerpo monoclonal anti-DLL3 generado contra la región Ala27-Pro488 de la proteína DLL3 humana (Todo el documento).

El documento D5⁵ divulga un anticuerpo que se une específicamente a la proteína Delta3 (Pág. 37, Párr. [0319]).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un anticuerpo manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado se une a DLL3”* (Pág. 1 - Radicado N° NC2017/0004046 de 26 de abril de 2017).

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

Características Esenciales	D1
Anticuerpo que se une a DLL3	Modulador de DLL3 que comprende un anticuerpo o un fragmento inmunorreactivo de este (Pág. 198, Rv. 1 a 7).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulgan moduladores de DLL3 humanizados (Fig. 11 A y B), en donde en realizaciones específicas se divulga a) un anticuerpo denominado hSC16.13 caracterizado por una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 205; las cuales presentan 100% de identidad y cobertura (ver alineamientos) respecto al anticuerpo anti-DLL3 que comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 389 y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 391 reclamado por la solicitante; b) un anticuerpo denominado hSC16.15 caracterizado por una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 207; las cuales presentan 100% de identidad y cobertura (ver alineamientos) respecto al anticuerpo anti-DLL3 que comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 393 y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395 reclamado por la solicitante; c) un anticuerpo denominado hSC16.34 caracterizado por una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 210 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 211; las cuales presentan 100% de identidad y cobertura (ver alineamientos) respecto al anticuerpo anti-DLL3 que comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 401 y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 403 reclamado por la solicitante; y d) un anticuerpo

3<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006065533A2&KC=A2&FT=D>

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

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

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

denominado hSC16.56 caracterizado por una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 213; las cuales presentan 100% de identidad y cobertura (ver alineamientos) respecto al anticuerpo anti-DLL3 que comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 405 y una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 407 reclamado por la solicitante. También se indica que los anticuerpos anti-DLL3 comprenden regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada derivadas de fuentes humanas que incluyen los isótopos (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) (Pág. 43, Párr. 2 – Pág. 49, Párr. 2).

Adicionalmente el documento D1 divulga un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula: M-[L-D]_n o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde a) M comprende un modulador de DLL3; b) L comprende un conector opcional; c) D es un agente antiproliferativo; y d) n es un número entero comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 (Pág.153, Rv. 154). En realizaciones particulares el modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o un fragmento inmunorreactivo de este, en donde el anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal, el cual está humanizado (Pág. 153, Rv. 155 y 156 – Pág. 154, Rv. 158); el conector L comprende un conector escindible peptidílico (Pág. 154, Rv. 159 y 160); y el agente antiproliferativo comprende un agente citotóxico tal como una pirrolobenzodiazepina (Pág. 154, Rv. 162).

a) Anti-DLL3 (VL SEQ ID NO: 389/ VH SEQ ID NO: 391)

Región variable de cadena ligera (VL)

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S389 100.00 100.00
2: D1_S204        100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S389  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPKAPKLLIYLTSLASGVPSR
D1_S204         DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPKAPKLLIYLTSLASGVPSR
*****
```

```
SOLICITUD_S389  FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPFTFGQGTKLEIK-
D1_S204         FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPFTFGQGTKLEIKR
*****
```

Región variable de cadena pesada (VH)

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S391 100.00 100.00
2: D1_S205        100.00 100.00
```

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S391      QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGVIRQPPGKALEWLAHIWDDVKR
D1_S205             QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGVIRQPPGKALEWLAHIWDDVKR
*****

SOLICITUD_S391      YSPSLKSRLLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARIVSFDNDVVSAMDYWGQGTLV
D1_S205             YSPSLKSRLLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARIVSFDNDVVSAMDYWGQGTLV
*****

SOLICITUD_S391      TVSS
D1_S205             TVSS
*****
```

b) Anti-DLL3 (VL SEQ ID NO: 393/ VH SEQ ID NO: 395)

Región variable de cadena ligera (VL)

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S393  100.00  100.00
2: D1_S206         100.00  100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S393      AIQLTQSPSSLSASVGDVVTITCRASENIYYNLAWYQQKPKAPKLLIYTANSLEDGVPS
D1_S206             AIQLTQSPSSLSASVGDVVTITCRASENIYYNLAWYQQKPKAPKLLIYTANSLEDGVPS
*****

SOLICITUD_S393      RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCKQAYDVPPTFGGGTKLEIK
D1_S206             RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCKQAYDVPPTFGGGTKLEIK
*****
```

Región variable de cadena pesada (VH)

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S395  100.00  100.00
2: D1_S207         100.00  100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S395      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRYWIHWIRQAPGQGLEWMGYINPTTVYTEF
D1_S207             QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRYWIHWIRQAPGQGLEWMGYINPTTVYTEF
*****

SOLICITUD_S395      NQNFKDRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGGSNFFDYWGQGTITVTVSS
D1_S207             NQNFKDRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGGSNFFDYWGQGTITVTVSS
*****
```

c) Anti-DLL3 (VL SEQ ID NO: 401/ VH SEQ ID NO: 403)

Región variable de cadena ligera (VL)

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S210 100.00 100.00
2: D1_S401        100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S210  DIQMTQSPSSLSASVGDVVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGKVPKLLIYYASNYSGVPS
D1_S401         DIQMTQSPSSLSASVGDVVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGKVPKLLIYYASNYSGVPS
*****
```

```
SOLICITUD_S210  RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQQDYSSPWTFGGGTKVEIK
D1_S401         RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQQDYSSPWTFGGGTKVEIK
*****
```

Región variable de cadena pesada (VH)

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S403 100.00 100.00
2: D1_S211        100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S403  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFITNYGMNWRQAPGQRLEWMGWINTYTGDPY
D1_S211         QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFITNYGMNWRQAPGQRLEWMGWINTYTGDPY
*****
```

```
SOLICITUD_S403  ADDFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIGGNSPSDYWGQGTITVTVSS
D1_S211         ADDFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIGGNSPSDYWGQGTITVTVSS
*****
```

d) Anti-DLL3 (VL SEQ ID NO: 405/ VH SEQ ID NO: 407)

Región variable de cadena ligera (VL)

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: D1_S212        100.00 100.00
2: SOLICITUD_S405 100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
D1_S212         EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSNDVVWYQQKPGQAPRLLIYYASNRYTGIPA
SOLICITUD_S405  EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSNDVVWYQQKPGQAPRLLIYYASNRYTGIPA
*****
```

```
D1_S212         RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQDYTSPTWFGGQTKLEIKR
SOLICITUD_S405  RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQDYTSPTWFGGQTKLEIK-
*****
```

Región variable de cadena pesada (VH)

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S407 100.00 100.00
2: D1_S213        100.00 100.00
```

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S407  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWRQAPGGGLEWMGWINTYTGEPTY
D1_S213         QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWRQAPGGGLEWMGWINTYTGEPTY
*****
SOLICITUD_S407  ADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARIGDSSPSDYWGQGTLLTVSS
D1_S213         ADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARIGDSSPSDYWGQGTLLTVSS
*****
```

Finalmente el documento D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un modulador de DLL3 o un conjugado anticuerpo fármaco que comprende un anti – DLL3 (Pág. 142, Rv. 23 a 27); los métodos de preparación de dichos conjugado de anticuerpo – fármaco (Pág. 188, Ejemplo 13); y los kits que comprenden: a) uno o más recipientes que comprenden el conjugado de anticuerpo y fármaco que comprenden un anti-DLL3; y b) un inserto de etiqueta o envase asociado con el uno o más recipientes, en el que el inserto de etiqueta o envase indica que el conjugado de anticuerpo y fármaco se utiliza para tratar el cáncer (Pág. 132 a 134).

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 7, 9 a 15, 18 a 41 y 43 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en “*Un anticuerpo manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado se une a DLL3*” (Pág. 1 - Radicado N° NC2017/0004046 de 26 de abril de 2017).

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

Características Esenciales	D2
Anticuerpo que se une a DLL3	Anticuerpo que se une a la proteína DLL3 Pág. 3, Párr. [0011] – Pág. 76 - Rv. 1).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, 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. [0011] – Pág. 8, Párr. [0045]).

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

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

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 manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado se une a DLL3”* (Pág. 1 - Radicado N° NC2017/0004046 de 26 de abril de 2017).

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

Características Esenciales	D4
Anticuerpo que se une a DLL3	Anticuerpo monoclonal anti-DLL3 (Todo el documento).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D4, 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 D4.

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 manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado se une a DLL3”* (Pág. 1 - Radicado N° NC2017/0004046 de 26 de abril de 2017).

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

Características Esenciales	D5
Anticuerpo que se une a 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 D5, 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 D5.

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.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

La reivindicación 6 consiste en *“El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 5 caracterizado porque cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C214”* (Pág. 1 - Radicado N° NC2017/0004046 de 26 de abril de 2017).

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

Características esenciales (Rv. 6 modalidad Rv. 1)	D2	D3
Anticuerpo que se une a DLL3.	Anticuerpo que se une a la proteína DLL3 Pág. 3, Párr. [0011] – Pág. 76 - Rv. 1).	Anticuerpo que comprende un sitio de unión funcionalmente activo para un antígeno diana (Pág. 4, líneas 3 a 5).
Cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C214	No registra	La cadena ligera del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado en la posición C214 (Pág. 15, líneas 24 a 30 – Pág. 16, líneas 1 a 4).

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque 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. [0011] – Pág. 8, Párr. [0045]).

La diferencia entre el anticuerpo anti-DLL3 definido en la reivindicación 6, y el anticuerpo que se une a la proteína DLL3 divulgado en el documento D2, consiste en que las cadenas ligeras del anticuerpo anti-DLL3 reclamado por la solicitante comprenden un residuo de cisteína no apareado en la posición C214.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia, consiste en que la conjugación selectiva empleando sitios de cisteína específicos desapareados en las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo anti – DLL3, proporciona una conjugación estequiométrica regulada, que permite que la relación de fármaco a anticuerpo (DAR) se fije en gran medida con una precisión que resulta en la generación de preparaciones homogéneas en gran medida DAR y una estabilidad mejorada, que reducen la toxicidad no específica causada por la lixiviación inadvertida de la citotoxina, lo cual proporciona un índice terapéutico mejorado que aumenta los niveles de carga útil en el sitio del tumor (Ejemplos 10, 11 y 14 – Radicado N° 16-73017-00000-0000). Sin embargo se le aclara a la solicitante que los ejemplos de la descripción, no evidencian que dicho efecto técnico este asociado específicamente a un residuo de cisteína no apareado en la posición C214 de las cadenas ligeras del anticuerpo anti- DLL3.

Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar los anticuerpos divulgados en el documento D2, para producir un anticuerpo anti-DLL3 que comprenda en las cadenas ligeras un residuo de cisteína no apareado.

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba las enseñanzas para modificar un anticuerpo a partir de al menos una sustitución de un aminoácido que reemplaza un residuo de cisteína entre cadenas con otro aminoácido, con el objetivo de obtener residuos de cisteína desapareados que permitan la conjugación selectiva y

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

controlada de restos farmacéuticamente activos para producir conjugados anticuerpo –fármaco deseados. En este sentido el residuo de cisteína entre cadenas puede estar implicado en la formación de un enlace disulfuro entre las cadenas ligeras y pesadas y/o entre las cadenas pesadas. De este modo, la sustitución de aminoácidos puede estar en los residuos de cisteína entre cadenas en el dominio CL de la cadena ligera, en el dominio CH1 de la cadena pesada y/o en la región bisagra. Por ejemplo, en un anticuerpo los restos de cisteína entre cadenas se encuentran en la posiciones de aminoácidos 214 en la cadena ligera (VL), 220 en el dominio CH1 y 226 y 229 en la región bisagra en la cadena pesada, donde los residuos están numerados de acuerdo con Kabat (Pág. 15, líneas 24 a 30 – Pág. 16, líneas 1 a 4).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para producir un anticuerpo modificado que comprenda uno o más residuos de cisteína desapareados divulgadas en el documento D3, y el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une a DLL3 divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 6 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D2 y D3, carece de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 8 no menciona alguna característica que haga inventivo el anticuerpo de la reivindicación 6, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO14184798	1 a 5, 7 y 9 a 15, 18 a 41 y 43	Novedad
D2	WO2011093097	1 a 5	Novedad
D2	WO2011093097	6 y 8	Nivel inventivo
D3	WO2006/065533	6 y 8	Nivel inventivo
D4	R&D Systems a bio-techne brand, Catalog Number: MAB4315	1 a 5	Novedad
D5	US20030180784	1 a 5	Novedad

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

Oficio N° 12070

Ref. Expediente N° 16073017

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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ