

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**ABBVIE STEMCENTRX LLC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**ANTICUERPOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y CONJUGADOS DE ANTICUERPOS-FARMACO**".-Clase **A61K 47/48.**-Expediente número **16-073.017.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 14 de Marzo de 2018 y a mi solicitud de plazo del 12 de Junio de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2935** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, sustento en la descripción y novedad de la invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, 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 define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Corresponden a la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se incluyó la información de la reivindicación 2 actualmente presentada, se limitó la cantidad de residuos de cisteína no apareados a dos y se determinaron las posiciones y tipos de modificaciones en las cadenas ligera y pesada del anticuerpo anti-DLL3 manipulado reclamado. Adicionalmente se indicaron las posiciones de los residuos de cisteína nativos de la cadena pesada. Dichas modificaciones cuentan con pleno sustento en la página 3, línea 30, a la página 4, línea 6; página 14, línea 16; página 21, líneas 3-20; Ejemplo 4; Figura 1 de la solicitud PCT.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2, 3, 6 a 8, 10 a 33:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 3, 4, 6 a 8, 10 11 y 13 a 36 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 4 y 5:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 5 y 7 actualmente presentadas, en las cuales se incluyó respectivamente la información de las reivindicaciones 6 y 8 actualmente presentadas.
- ✓ **Nueva reivindicación 9:** Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada, en la cual se modificó la redacción de acuerdo con las modificaciones de la nueva reivindicación 1 y se limitó la materia reclamada para referirse únicamente a regiones variables de cadena ligera y pesada que comprenden secuencias de aminoácidos establecidas como SEQ ID NOS: 405 y 407, respectivamente.

De acuerdo a lo anterior, me permito aclarar que las **reivindicaciones 2, 6 y 8 han sido eliminadas** del nuevo capítulo reivindicatorio. Además 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 33 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa al anticuerpo IgG1 monoclonal anti-DLL3 manipulado, el conjugado anticuerpo-fármaco, composiciones y kit de los mismos, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

En primer lugar, con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ *La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo manipulado anti-DLL3 en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando las posiciones específicas de los residuos de cisteína no apareados que se encuentran en la cadena ligera y en la cadena pesada del anticuerpo anti- DLL3 reclamado por la solicitante. En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplo 4, Radicado N° 16-073017-00000-0000) evidencia que cada cadena ligera puede comprender un residuo de cisteína no apareado (o libre) en la posición C214; y cada cadena pesada puede comprender un residuo de cisteína no apareado en la posición C220. 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 incluir dichas características técnicas esenciales estructurales en la reivindicación independiente, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica."*

Respecto a la citada objeción, atentamente me remito al capítulo reivindicatorio modificado, adjunto al presente memorial, el cual se ha modificado para enfocar la materia reclamada en aspectos particulares de la invención y de esta manera ahora se refiere al anticuerpo IgG1 monoclonal anti-DLL3 manipulado que comprende "(i) un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada y una delección de un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena ligera, (ii) un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada y sustitución de un residuo de cisteína en posición 214 de la cadena ligera, (iii) un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena ligera y una eliminación de un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada, o (iv) un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena ligera y una sustitución de un residuo de cisteína posición 220 de la cadena pesada."

Así las cosas, me permito afirmar que el anticuerpo reclamado en la nueva reivindicación 1 indica las posiciones específicas de los residuos de cisteína no apareados que se encuentran en la cadena ligera y en la cadena pesada del anticuerpo anti- DLL3 reclamado. En consecuencia, cordialmente solicito que esta objeción sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción que demuestre que un anticuerpo anti-DLL3 comprenda más de dos y hasta ocho residuos de cisteína no apareados (o libres). De hecho el capítulo descriptivo evidencia el desarrollo de cuatro anticuerpos específicos de sitio anti-DLL3 de IgG1/kappa en donde los primeros dos comprenden una región constante de la cadena ligera nativa que contiene mutaciones en la cadena pesada, en la cisteína 220 (La cisteína fue sustituida con serina (C220S) o eliminada (C220Δ)) en la región bisagra superior de la cadena pesada, que forma un enlace disulfuro entre cadenas con cisteína 214 en la cadena ligera. Los otros dos anticuerpos manipulados comprenden regiones constantes de la cadena pesada nativas y una cadena ligera mutada, en donde la cisteína 214 de la cadena ligera fue sustituida con serina (C214S) o eliminada*

(C214Δ). El ensamble de las cadenas pesadas y ligeras forma anticuerpos que comprenden dos cisteínas libres que son adecuadas para la conjugación a un agente terapéutico. En este sentido únicamente se evidencia la producción de construcciones derivadas del anticuerpo SC16.56 (Fig. 3A – B, Tabla 7, Ejemplo 4, Radicado N° 16-073017-00000-0000) en donde los anticuerpos específicos de sitio anti-DLL3 manipulados que contenían los mutantes C220S o C220Δ corresponden a hSC16.56ss1 (SEQ ID NOS: 16 y 14) o hSC16.56ss2 (SEQ ID NOS: 17 y 14) respectivamente; mientras que los anticuerpos específicos de sitio anti-DLL3 manipulados que contenían los mutantes C214S o C214Δ corresponden a hSC16.56ss3 (SEQ ID NOS: 15 y 18) o hSC16.56ss4 (SEQ ID NOS: 15 y 19) respectivamente. Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los anticuerpos anti-DLL3 manipulados, que presenten sustento en la descripción.”

En respuesta a la objeción anterior, me permito señalar que, tal y como se indicó en el numeral 3.1, la nueva reivindicación 1 se modificó de tal manera que ahora se refiere a un anticuerpo anti-DLL3 que comprende dos residuos de cisteína desapareados. Por lo tanto, amablemente solicito que dicha objeción se dé por superada.

- ✓ “La reivindicación 1 no es clara porque reclama un anticuerpo manipulado anti-DLL3 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.”

Frente al anterior señalamiento, en primer lugar, me permito reiterar que, de acuerdo con la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” expedida por esa superintendencia:

“La estructura del anticuerpo debe indicar la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera” (5.2.1.2.5 énfasis añadido)

De esta manera, atentamente me permito afirmar que, teniendo en cuenta que la nueva reivindicación 1 cumple con la divulgación de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada, dicha reivindicación sí cumple con lo establecido por la guía como caracterización de un anticuerpo.

En este orden de ideas, cordialmente me permito indicar que la caracterización del Señor Examinador es indebidamente limitante del derecho del solicitante a la protección del alcance completo de su invención en tanto que la identificación de CDR dentro de una secuencia de anticuerpo se entiende bien en la técnica. Además, en las páginas 15 y 16 de la solicitud PCT, el solicitante ha proporcionado cinco referencias, que proporcionan sistemas de numeración de CDR inequívocos utilizados rutinariamente en la técnica.

Así las cosas, la redacción de la nueva reivindicación 1 permite que la persona normalmente versada en la materia identifique los seis CDR de acuerdo con cualquiera de los sistemas de numeración estándar.

Por lo tanto, solicito que dicha objeción sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 12 no es clara ya que se define en términos de que esta corresponde a una reivindicación dependiente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, es decir que depende de las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo manipulado anti-DLL3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 405; y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida SEQ ID N°: 407 que caracterizan específicamente al anticuerpo hSC16.56. Sin embargo como se evidencia en el capítulo descriptivo, los anticuerpos caracterizados según las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 389 y 391 (hSC16.13), SEQ ID NOS: 393 y 395 (hSC16.15), SEQ ID NOS: 397 y 399 (hSC16.25), SEQ ID NOS: 401 y 403 (hSC16.34) (Ejemplo 3, Radicado N° 16-073017-00000-0000) presentan características técnicas esenciales estructurales diferentes, es decir comprenden diferencias significativas en la identidad de las secuencias de aminoácidos correspondientes a las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera. En este orden de ideas la mencionada reivindicación no puede ser considerada como una reivindicación dependiente, sino por el contrario corresponde a una reivindicación independiente, ya que los anticuerpos reclamados no corresponden a modalidades específicas del anticuerpo hSC16.56 reclamado a lo largo de las reivindicaciones 1 a 8. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias."*

Respecto a la citada objeción, me permito señalar que, tal y como se indicó en el numeral 3.1, la nueva reivindicación 9 (reivindicación 12 actualmente presentada) se modificó y limitó de acuerdo con las modificaciones de la nueva reivindicación 1. De esta manera, me permito afirmar que la nueva reivindicación 9 se refiere solo a regiones variables de cadena ligera y pesada que comprenden secuencias de aminoácidos establecidas como SEQ ID NOS: 405 y 407, respectivamente y, como tal, la dependencia de la reivindicación es apropiada.

Consecuentemente, atentamente solicito que dicha objeción se dé por superada y sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 14 no es clara porque presenta un error tipográfico relacionado con la traducción de las mismas de inglés a español, al indicar que "1 to 12". Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias."*

A este respecto, me permito señalar que en el capítulo reivindicatorio modificado se corrigió el error tipográfico relacionado con la traducción de la reivindicación, señalado por el Señor Examinador. Por lo tanto, amablemente solicito que dicha objeción sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicación 19 y 30 no son claras ya que presentan problemas de redacción al indicar que "cualquiera de las reivindicaciones 18" y "una proporción promedio un conjugado de anticuerpo y fármaco (DAR) de 2 +/-0.4". Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias."*

Respecto a tal afirmación, me permito señalar que las expresiones objetadas por el Señor Examinador "cualquiera de las reivindicaciones 18" y "una proporción promedio un conjugado de anticuerpo y fármaco (DAR) de 2 +/-0.4" que presentan errores de redacción fueron enmendadas en el capítulo reivindicatorio modificado, adjunto al presente memorial. Así las cosas, cordialmente solicito que dicha objeción sea dada por superada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 35 y 36 no son claras porque no definen un kit a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para generar un efecto técnico específico. En este sentido el indicar que el kit comprende (a) recipientes que comprenden el conjugado de anticuerpo y fármaco, o una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo y fármaco; y (b) un inserto de etiqueta o envase asociado con el recipiente, en el que el inserto de etiqueta indica el régimen de dosificación, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias."*

A este respecto, me permito manifestar respetuosamente mi desacuerdo frente al señalamiento del Señor Examinador. Como se puede observar en las nuevas reivindicaciones 32 y 33 (reivindicaciones 35 y 36 actualmente presentadas), dichas reivindicaciones establecen recipientes que contienen un conjugado de fármaco de anticuerpo o una composición farmacéutica, de esta manera, tales afirmaciones corresponden a una combinación de elementos que forman una unidad funcional.

En particular, atentamente me permito señalar que los kits cumplen el efecto técnico deseado de proporcionar una o más dosis de un conjugado de anticuerpo-fármaco o una composición farmacéutica. Tal propósito se describe en la descripción original de la solicitud PCT, por ejemplo, en las páginas 95-97.

En este orden de ideas particular, la persona normalmente versada en la materia reconocerá que los kits reclamados en la presente solicitud tienen un uso comercial cuando se envasan en un contenedor y además con la información de la presente descripción constatarían la versatilidad de uso para preparar composiciones para unir DLL3 en células cancerosas.

De esta manera, atentamente me permito solicitar que dicha objeción sea retirada.

En este sentido, me permito resaltar que el capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad y concisión presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **DESCRIPCIÓN.**

Por otro lado, en relación con las observaciones acerca de la descripción de la presente solicitud, el Señor Examinador afirma que:

"La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa porque no se presenta evidencia con pruebas técnicas que demuestre que los anticuerpos caracterizados según las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 389 y 391 (hSC16.13), SEQ ID NOS: 393 y 395 (hSC16.15), SEQ ID NOS: 397 y 399 (hSC16.25), SEQ ID NOS: 401 y 403 (hSC16.34) fueron manipulados para el desarrollo de anticuerpos anti-DLL3 específicos de sitio que comprenden un residuo de cisteína no apareado en la posición C214 de la cadena ligera; y un residuo de cisteína no apareado en la posición C220 de la cadena pesada. De hecho el capítulo descriptivo únicamente presenta evidencia para el desarrollo de construcciones derivadas del anticuerpo hSC16.56, que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 405; y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida

SEQ ID N°: 407 (Fig. 3A – B, Tabla 7, Ejemplo 4, Radicado N° 16-073017-00000-0000), en donde los anticuerpos específicos de sitio anti-DLL3 manipulados que contenían los mutantes C220S o C220Δ corresponden a hSC16.56ss1 (SEQ ID NOS: 16 y 14) o hSC16.56ss2 (SEQ ID NOS: 17 y 14) respectivamente; mientras que los anticuerpos específicos de sitio anti-DLL3 manipulados que contenían los mutantes C214S o C214 Δ corresponden a hSC16.56ss3 (SEQ ID NOS: 15 y 18) o hSC16.56ss4 (SEQ ID NOS: 15 y 19) respectivamente. Cabe resaltar que específicamente los conjugados específicos de sitio que comprenden los anticuerpos SC16.56-PBD y SC16.56ss1-PBD demostraron ser más estables, menos tóxicos y eficaces terapéuticamente en ensayos in vivo en ratones NODSCID inmunocomprometidos que portaban tumores de cáncer pulmonar microcítico (SCLC) por xenoinjerto derivado de paciente subcutáneo (PDX) (Ejemplos 10 a 14, Radicado N° 16-073017-00000-0000). Por lo tanto se le sugiera la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los anticuerpos específicos de sitio anti-DLL3 manipulados, y a los conjugados anticuerpo y fármaco (ADC) que comprenden dichos anti-iDLL3, que presentan sustento con pruebas técnicas en la descripción.”

Frente a la objeción anterior, me permito enfatizar en que, tal y como se señaló en el numeral 3.1, la nueva reivindicación 9 (reivindicación 12 actualmente presentada) se modificó y limitó para referirse solo a SEC ID N°: 405 y 407. De esta manera, toda referencia a "anticuerpos caracterizados según las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 389 y 391 (hSC16.13), SEQ ID NOS: 393 y 395 (hSC16.15), SEQ ID NOS: 397 y 399 (hSC16.25), SEQ ID NOS: 401 y 403 (hSC16.34) fueron manipulados para el desarrollo de anticuerpos anti-DLL3 específicos de sitio que comprenden un residuo de cisteína no apareado en la posición C214 de la cadena ligera; y un residuo de cisteína no apareado en la posición C220 de la cadena pesada." se eliminó del capítulo reivindicatorio modificado.

En consecuencia, la memoria descriptiva, tal y como fue presentada, divulga de manera completa la invención reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, amablemente solicito que esta objeción sea retirada.

5. NOVEDAD.

Ahora bien, el examinador asegura que la reivindicación 12 así como sus reivindicaciones dependientes 13, 14 y 18 a 36 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento CO14184798 (**D1**).

En general, el Señor Examinador señala que las características técnicas esenciales del anticuerpo de la reivindicación 12 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado habían sido previamente divulgadas por el documento del estado de la técnica citado.

Adicionalmente, el Señor Examinador declara que las reivindicaciones dependientes 13, 14 y 18 a 36 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la reivindicación 12, por lo cual considera que carecen de novedad en vista del estado de la técnica.

A este respecto, atentamente me permito señalar que la nueva reivindicación 9 (reivindicación 12 actualmente presentada) se refiere a un anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende:

- una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 405 y
- una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 407.

En este orden de ideas, atentamente me permito señalar que la materia reclamada en la nueva reivindicación 9 no hace referencia a las secuencias de los anticuerpos hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25 y hSC16.34, presentes en la reivindicación actualmente presentada y divulgados en el estado de la técnica.

En este sentido, muy amablemente me permito señalar que las enseñanzas del documento D1 de ninguna manera anticipan el anticuerpo IgG1 monoclonal anti-DLL3 manipulado **con exactamente todas y cada una de las características técnicas esenciales descritas en la nueva reivindicación 9, toda vez que el producto de la anterioridad citada no divulga un anticuerpo con regiones variables de cadena ligera y pesada que comprenden respectivamente secuencias de aminoácidos expuestas como las SEQ ID NO: 405 y SEQ ID NO: 407.**

Por lo tanto, atentamente me permito afirmar que dicho documento no revela en su totalidad las características técnicas estructurales de la invención, tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 9 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno

soporte en la descripción al reclamar un anticuerpo anti-DLL3 y un conjugado anticuerpo-fármaco, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que el anticuerpo que es objeto de la solicitud en estudio, es novedoso y de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **128 a 133** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **33 reivindicaciones**.

8. 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