

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un anticuerpo manipulado anti-DLL3 que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado anti-DLL3 comprende tres CDRs de una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 405 y tres CDRs de una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID N°: 407.
2. El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende un anticuerpo monoclonal.
3. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo injertado con CDR.
4. El anticuerpo manipulado de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas, y comprende dos residuos de cisteína no apareados.
5. El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque cada cadena ligera del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado.
6. El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 5 caracterizado porque cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C214.
7. El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque cada cadena pesada del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado.

8. El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque cada una de las dos cadenas pesadas es IgG1 y cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C220.
9. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque comprende los aminoácidos 23-34 de la SEQ ID NO: 405 para CDR-L1, aminoácidos 50-56 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L2, aminoácidos 89-97 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L3, aminoácidos 26-32 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H1, aminoácidos 50-58 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H2 y aminoácidos 95-102 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H3, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo a Chothia.
10. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque comprende los aminoácidos 30-36 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L1, aminoácidos 46-55 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L2, aminoácidos 89-96 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L3, aminoácidos 30-35 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H1, aminoácidos 47-58 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H2 y aminoácidos 93-101 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H3, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo a MacCallum.
11. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque comprende los aminoácidos 24-34 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L1, aminoácidos 50-56 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L2, aminoácidos 89-97 de SEQ ID NO: 405 para CDR-L3, aminoácidos 31-35 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H1, aminoácidos 50-65 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H2 y aminoácidos 95-102 de SEQ ID NO: 407 para CDR-H3, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo a Kabat.
12. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende:
 - a) Una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 389 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 391;
 - b) Una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 393 y una región variable de

cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 395;

c) Una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 397 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 399;

d) Una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 401 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 403; o

e) 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.

13. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el anticuerpo manipulado comprende

a) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 5 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 7;

b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 5 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 8;

c) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 9 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 6; o

d) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 10 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 6.

- 14.** El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 to 12, donde el anticuerpo manipulado comprende
- a)** una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 11 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 7;
 - b)** una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 11 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 8;
 - c)** una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 12 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 6; o
 - d)** una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 13 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 6.
- 15.** El anticuerpo manipulado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 13, caracterizado porque comprende:
- a)** una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 16; o
 - b)** una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 17.
- 16.** El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 13 que comprende:
- a)** una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 18 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 15; o
 - b)** una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 19 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 15.

17. El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde el anticuerpo manipulado está conjugado a pirrolbenzodiazepina (PBD) por vía de residuos de cisteína libre.
18. Un conjugado de anticuerpo y fármaco, caracterizado porque tiene la fórmula: $Ab-[L-D]_n$, en donde
 - a) Ab comprende el anticuerpo DLL3 manipulado de cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
 - b) L comprende un enlazador;
 - c) D comprende una PBD; y
 - d) n es un número entero de 1 a 8.
19. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 donde el enlazador L comprende un enlazador escindible.
20. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el enlazador escindible comprende un dipéptido.
21. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-20 donde el PBD es seleccionado de un PBD que, cuando es liberado del conjugado de anticuerpo fármaco, es PBD 5, PBD 1, PBD 2, PBD 3 o PBD 4.
22. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 21 donde el PBD es PBD5.
23. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-22, donde n es 2.
24. Un conjugado de anticuerpo y fármaco que comprende un anticuerpo manipulado de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 unido covalentemente mediante un enlazador a uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho pirrolbenzodiazepina(s) (PBD) donde el PBD es seleccionado de PBD 5, PBD 1, PBD 2, PBD 3 o PBD 4.

25. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 24 donde el enlazador comprende un enlazador escindible.
26. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 25 donde el enlazador escindible comprende un dipéptido.
27. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, donde el PBD es PBD5.
28. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-27, donde el anticuerpo manipulado anti-DLL3 esta covalentemente unido a 2 PBDs.
29. Una composición farmacéutica que comprende un conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18-28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
30. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29 que comprende una proporción promedio un conjugado de anticuerpo y fármaco (DAR) de 2 +/-0.4.
31. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 29 o 30 donde la especie predominante del conjugado anticuerpo-fármaco tiene un DAR de 2.
32. Un conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC) de fórmula: Ab-[L-D] n , donde:
 - a) Ab comprende un anticuerpo manipulado anti-DLL3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
 - b) L comprende un enlazador escindible;
 - c) D comprende un PBD; y
 - d) n es un entero de 1 a 8;donde el ADC es seleccionado de un grupo que consiste de ADC 1, ADC 2, ADC 3, ADC 4 y ADC5.
33. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 32, donde el ADC es ADC5.

- 34.** El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 o 33, donde n es 2.
- 35.** Un kit que comprende:
- a)** recipientes que comprenden el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 28 y 32 a 34; y
 - b)** un inserto de etiqueta o envase asociado con el recipientes, indicando el régimen de dosificación.
- 36.** Un kit que comprende:
- a)** envases que comprenden la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31; y
 - b)** Una etiqueta o inserto de paquete en o asociado con los recipientes, indicando el régimen de dosificación.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

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 16 de Agosto de 2017 y a mi solicitud de plazo de 08 de Noviembre de 2017.

2. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL.**

a. Me permito manifestar que con el fin de brindar mayor claridad y concisión al objeto de la invención de la presente solicitud, es deseo del solicitante el fraccionamiento de la misma en una solicitud original y una solicitud divisional. Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, se ha dividido **la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes**, a saber:

- Una **solicitud original** con un **nuevo capítulo reivindicatorio** compuesto por **36 reivindicaciones**, el cual encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados a este Despacho con la presente solicitud número **16-073.017**, y es el resultado de las modificaciones realizadas para superar las objeciones descritas en la Concepto Técnico **No. 12070**, y que se especifican más adelante en el presente memorial.
- Una **solicitud divisional** que presenta un **nuevo capítulo reivindicatorio** constituido por **4 reivindicaciones**, el cual encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio originalmente presentados para la solicitud número **16-073.017**.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que la anterior división de materia refleja una **división literal** de las reivindicaciones de la solicitud N° 16-073.017, presentadas como modificación voluntaria el 26 de abril de 2017 (Capítulo reivindicatorio que constaba de 47 reivindicaciones y en el que se basó su Despacho para emitir el

Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° 12070, del cual se emite una respuesta más adelante en el presente memorial). A continuación específico, de manera detallada, la división de materia en cada una de las solicitudes anteriormente mencionadas:

i) **Capítulo reivindicatorio de la solicitud original N° 16-073.017:**

"CONJUGADOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y MÉTODOS DE USO" presentado junto con el presente memorial.

Con base en lo anteriormente mencionado, la solicitud original ahora cuenta con un **capítulo reivindicatorio modificado** compuesto por **36 reivindicaciones**, las cuales corresponden *de forma literal* a las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio de la solicitud original bajo el radicado N° 16-073.017 del 26 de abril de 2017 de la siguiente manera:

Reivindicación del Capítulo Reivindicatorio Modificado* N° 16-073.017	Reivindicación Correspondiente en el Capítulo Reivindicatorio bajo Radicado N° 16-073.017 del 26 de abril de 2017
1 a 8	1 a 8
10 a 18	9 a 17
20	18
22 a 27	19 a 24
29 a 35	25 a 31
40 a 41	32 a 33
43 a 44	34 a 35
46	36

*Las modificaciones a dicho capítulo reivindicatorio **se presentan y describen en el presente memorial como respuesta al Concepto Técnico N°12070.**

ii) **Capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional:**

"CONJUGADOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y MÉTODOS DE USO".

La **solicitud divisional** cuenta con un **capítulo reivindicatorio** compuesto por **4 reivindicaciones**, las cuales corresponden *de forma literal* a las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio de la solicitud original bajo el radicado N° 16-073.017 del 26 de abril de 2017 de la siguiente manera:

Reivindicación del Capítulo Reivindicatorio de la Solicitud Divisional	Reivindicación Correspondiente en el Capítulo Reivindicatorio bajo Radicado N° 16-073.017 del 26 de abril de 2017
1 a 4	36 a 39

De acuerdo con las anteriores tablas de correspondencias, las 47 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio actualmente presentado de la solicitud bajo el radicado 16-073.017 del 26 de abril de 2017 fueron distribuidas en los **2 capítulos reivindicatorios modificados para la solicitud original y la solicitud divisional aquí presentada**. Tal distribución refleja una **división literal** de la materia originalmente reclamada, y por consiguiente, el capítulo modificado cumple a cabalidad con los requerimientos establecidos en el Capítulo Primero, Título X de la Circular Única respecto a la división de solicitudes de patentes.

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

b. A continuación, anexo los documentos relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

i) Solicitud divisional: "CONJUGADOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y MÉTODOS DE USO".

- a) Me permito mencionar que los respectivos pagos por (i) los derechos que causa el presente fraccionamiento, y (ii) el pago de examen de patentabilidad, se efectuaron a través de la plataforma SIPI;
- b) Resumen-objeto y finalidad de la invención;
- c) Páginas **1** a **127** el texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud N° 16-073.017;
- d) Página **128** del capítulo reivindicatorio compuesto por **4 reivindicaciones**, las cuales encuentran sustento en las revelaciones de la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado en el memorial 16-073.017 del 26 de abril de 2017;
- e) Figuras;
- f) Listado de secuencias;

- g) Arte Final;
- h) Copia de los documentos que acreditan a la suscrita ALICIA LLOREDA, y/o a la doctora ANA MARIA CASTRO y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ, 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 de ABBVIE STEMCENTRX, LLC domiciliada en Estados Unidos de América; y
- i) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.
- ii) Por otro lado, dado que la fecha de presentación de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento es la misma -23 de marzo de 2016-, atentamente solicito a usted se sirva reconocer esta fecha. Adicionalmente, la Clasificación Internacional, acorde con el objeto de las dichas solicitudes resultantes, es la siguiente: **A61K 47/48**.
- iii) En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto a la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de la solicitud número **US 61/871.173** de **28 de agosto de 2013**.
- iv) 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 del **9 de febrero de 2017**.

De conformidad con lo establecido por el artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

3. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **12070** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, reivindicaciones relativas a usos, título, novedad y nivel inventivo 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.

4. **TÍTULO.**

Primeramente, la Señora Examinadora señala que el título incluye la palabra usos que corresponde a materia no patentable. Así mismo señala que el término manipulado en el mismo no es claro.

Tomando en consideración esta objeción y atendiendo a las sugerencias de la Señora Examinadora, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de tal manera que se lee como sigue:

“ANTICUERPOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y CONJUGADOS DE ANTICUERPOS-FARMACO”

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título se refiere de manera más clara al objeto de la presente solicitud.

En primer lugar se ha eliminado la referencia al uso. En segundo lugar, me permito señalar que el término manipulado ha sido correctamente definido en la descripción de la solicitud (Página 21), donde se especifica que un “anticuerpo manipulado” corresponde a un anticuerpo, o fragmento inmunorreactivo de este, en el que se elimina, altera o sustituye (preferiblemente con otro aminoácido) al menos un aminoácido en cualquiera de la cadena pesada o ligera para proporcionar al menos una cisteína libre, de manera que dicha terminología resulta clara para la persona normalmente versada en la materia. Por tanto, amablemente solicito dicha objeción sea retirada.

5. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

5.1. **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. El sustento para dichas modificaciones se expone a continuación:

Reivindicación	Soporte
1	Reivindicaciones actuales 1 y 9; página 9 primer párrafo
2-8	Reivindicaciones actuales 2-8
9-16	Reivindicaciones actuales 10-17
17	Reivindicaciones actuales 18 y 19
18	Reivindicación actual 20; página 9 primer párrafo; página 20, primer párrafo; página 10, tercer párrafo
19-23	Reivindicaciones actuales 22-26

24	Reivindicación actual 27; página 77, segundo párrafo
25-30	Reivindicaciones actuales 29-34
31	Reivindicación actual 35; página 76, segundo párrafo; página 78, último párrafo
32-33	Reivindicación actual 40 y 41
34	Reivindicación actual 43
35	Reivindicación actual 44; página 82, segundo párrafo
36	Reivindicación actual 46; página 82, segundo párrafo

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 9, 19, 21, 28, 36 a 39, 42, 45 y 47** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo con dichos cambios.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 36 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa 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.

5.2. **Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.**

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 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 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.*

Respecto a la citada objeción, por favor note que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto a este memorial ha incluido en la reivindicación 1 las características esenciales estructurales del anticuerpo reclamado en la nueva reivindicación 1, como son que dicho anticuerpo "...comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o u ocho más residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado se une al anti-DLL3 comprende tres CDRs de una cadena ligera que comprende una secuencia de

aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 405 y tres CDRs de una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID N°: 407"

- ✓ *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.*

En respuesta a tales objeciones, me permito señalar que las citadas reivindicaciones son ahora dependientes de la nueva reivindicación 1 que define completamente la estructura (secuencias) del anticuerpo reclamado, y por tanto incluye dichas características. Adicionalmente, me permito señalar que un experto medio en la materia apreciaría fácilmente cómo los anticuerpos anti-DLL3 que comprenden las tres CDR de la región variable de la cadena ligera expuestas como SEQ ID NO: 405 y tres CDR de una región variable de la cadena pesada expuesta como SEQ ID NO: 407 pueden poseer características estructurales monoclonales, quiméricas, humanizadas o injertos con CDR, hecho que se encuentra divulgado en la descripción de la presente solicitud. Ver, por ejemplo, páginas 25 a 30 de la presente solicitud.

Adicionalmente, es pertinente aclarar que para un experto medio en la técnica también sería claro que los residuos de cisteína desapareados son una característica estructural del anticuerpo reivindicado, y no es un resultado que deba lograrse.

Por tanto, amablemente solicito que las objeciones a este respecto se den por superadas.

- ✓ *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.

En primer lugar, me permito señalar que la materia de la reivindicación 9 ha sido incluida dentro de la nueva reivindicación 1. Adicionalmente, me permito llamar la atención al examinador 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, puesto que la nueva reivindicación 1 cumple con la divulgación de las cadenas ligera y pesada variables, entonces cumple con lo establecido por la guía como caracterización de un anticuerpo. De esta manera, se da por superada la citada objeción.

- ✓ *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.*

Respecto a la citada objeción, me permito señalar que la actual reivindicación 18 (nueva reivindicación 17) ha sido modificada para incluir las características de la actual reivindicación 19, y de esta manera especificar que el anticuerpo esta conjugado con pirrolbenzodiazapeno (PBD), de manera que dicha objeción ha sido superada.

- ✓ *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.*

En primer lugar, me permito señalar que la actual reivindicación 40 (nueva reivindicación 32) ha sido modificada para incluir las características de los anticuerpos de las reivindicaciones 1 a 16, de manera que contienen sus características esenciales estructurales.

Así mismo, dichas reivindicaciones especifican que el ADC es seleccionado de ADC 1, ADC 2, ADC 3, ADC 4 y ADC5. Ahora bien, las estructuras de estos ADCs se presentan en la descripción en las páginas 51 y 52 de la aplicación tal como se archivaron. Por tanto, un experto en la materia entendería a partir de la descripción en la presente solicitud y el conocimiento general que estas estructuras de ADC comprenden el enlazador específico y la estructura de PBD. En consecuencia, las reivindicaciones resultan claras ya que contienen todas las características técnicas esenciales del ADC.

- ✓ *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.*

Respecto a tales afirmaciones, me permito señalar que las reivindicaciones 18 y 32 del capítulo reivindicatorio modificado (actuales reivindicaciones 20 y 40) han sido modificadas para incluir las características estructurales de la reivindicación 1, de manera que las características del anticuerpo allí reclamado también hacen parte de las nuevas reivindicaciones 18 y 32.

Con respecto al enlazador escindible, la memoria descriptiva enseña diversos enlazadores y diversas técnicas mediante las cuales las PBD pueden enlazarse a través de un enlazador con el anticuerpo anti-DLL3, que incluye enlazadores escindibles (páginas 63 a 70). Los ejemplos demuestran la síntesis de conjugados de fármaco de anticuerpo particulares (por ejemplo, ADC1, ADC2, ADC3, ADC4 y ADC5) que comprenden enlazadores particulares, sin embargo, tales ejemplos son meramente

representativos y no limitativos de la divulgación. De acuerdo con esto, me permito respetuosamente afirmar que el experto en la técnica entenderá que existen numerosos enlazadores escindibles que pueden incorporarse en los ADC actualmente reivindicados y que especificar enlazadores escindibles particulares no es acorde con el concepto amplio de la invención. En consecuencia, incluyen todas las características esenciales necesarias de manera que se supera la objeción del examinador.

- ✓ *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.*

Me permito manifestar respetuosamente mi desacuerdo con la restricción sugerida por el examinador. Como se detalla en respuesta al punto anterior, la memoria descriptiva describe diversos enlazadores y diversas técnicas mediante las cuales las PBD pueden enlazarse a través de un enlazador con el anticuerpo anti-DLL3, que incluye enlazadores escindibles. Ver, por ejemplo, páginas 63-70 de la presente solicitud. Los ejemplos demuestran la síntesis de conjugados de fármaco de anticuerpo a modo de ejemplo que comprenden marcadores de ejemplo, que no son limitantes de la descripción. De hecho, es bien conocido en el campo de las patentes que los ejemplos no son limitantes del alcance de una reclamación, y que el solicitante tiene derecho a reclamar una generalización razonable de lo divulgado, como en el presente caso. En consecuencia, se cree que las reivindicaciones son totalmente compatibles con la aplicación e incluyen todas las características esenciales.

- ✓ *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.

En primer lugar, me permito señalar que la actual reivindicación 27 (nueva reivindicación 24) sido modificada para incluir las características estructurales de la reivindicación 1, de manera que las características del anticuerpo allí reclamado también hacen parte de la nueva reivindicación 18 y 32.

Con respecto al enlazador escindible, la memoria descriptiva enseña diversos enlazadores y diversas técnicas mediante las cuales las PBD pueden enlazarse a través de un enlazador con el anticuerpo anti-DLL3, que incluye enlazadores escindibles (páginas 63 a 70). Los ejemplos demuestran la síntesis de conjugados de fármaco de anticuerpo particulares (por ejemplo, ADC1, ADC2, ADC3, ADC4 y ADC5) que comprenden enlazadores particulares, sin embargo, tales ejemplos son meramente representativos y no limitativos de la divulgación. De acuerdo con esto, me permito respetuosamente afirmar que el experto en la técnica entenderá que existen numerosos enlazadores escindibles que pueden incorporarse en los ADC actualmente reivindicados y que especificar enlazadores escindibles particulares no es acorde con el concepto amplio de la invención. En consecuencia, incluyen todas las características esenciales necesarias de manera que se supera la objeción del examinador

- ✓ *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.*

Respecto a tales afirmaciones, me permito resaltar que la expresión "uno o más" ha sido remplazada en la totalidad del capítulo reivindicatorio por "uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho". Así mismo, la expresión "de más" fue eliminada del capítulo reivindicatorio. De esta manera se han atendido y superado las observaciones del examinador.

- ✓ *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 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.*

Me permito señalar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

- ✓ *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.*

Respecto a tales afirmaciones, me permito señalar que las citadas reivindicaciones fueron modificadas para depender de la nueva reivindicación 1, la cual incluye todas las características estructurales de los anticuerpos de la invención y por tanto se incluyen dentro de las actuales reivindicaciones 20, 27 y 40 (nuevas reivindicaciones 18, 24 y 32) superando así las objeciones del examinador.

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.

6. **USOS.**

El examinador señala que *"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."*

En respuesta a la anterior objeción, me permito indicar que, tal como se mostró anteriormente, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, de manera que las reivindicaciones 45 y 47 se eliminaron y las reivindicaciones 44 y 46 (renumerados los reclamos 35 y 36) se enmendaron voluntariamente para hacer referencia a una etiqueta o prospecto que indica un régimen de dosificación. En consecuencia, las reivindicaciones modificadas no se refieren a la materia no patentable y superan cabalmente la objeción del examinador.

7. **NOVEDAD.**

Ahora bien, el examinador asegura que las reivindicaciones 1 a 5, 7 y 9 a 15, 18 a 41 y 43 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento CO14184798 (**D1**).

Adicionalmente, señala que las reivindicaciones 1 a 5 son anticipadas por el documento WO2011093097 (**D2**), R&D Systems a bio-techne brand, Catalog Number: MAB4315 (**D4**) y US20030180784 (**D5**).

En primer lugar, con respecto a D1, me permito señalar que las reivindicaciones actualmente enmendadas incluyen anticuerpos anti-DLL3 y conjugados de fármaco de anticuerpo anti-DLL3 que comprenden **secuencias de cadena ligera y variable específicas y uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho** residuos de cisteína desapareados que permiten la conjugación dirigida al sitio del PBD con el anticuerpo. Este aspecto de la invención, es decir, anticuerpos que pueden reducirse selectivamente para uso en la preparación de nuevos conjugados de fármaco de anticuerpo y composiciones farmacéuticas, no se encuentra divulgado en D1.

En segundo lugar, con respecto a D2 y D4, me permito resaltar que ninguna de las referencias citadas divulga un anticuerpo anti-DLL3 que tiene las CDR específicas especificadas en la reivindicación 1 enmendada, es decir, tres CDR de una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 405 y tres CDR de una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 407.

Finalmente, con respecto a D5, aunque la referencia aparentemente describe anticuerpos anti-DLL3, las secuencias proporcionadas en la descripción son de hecho las de la proteína DLL4, no DLL3, y por lo tanto los anticuerpos allí divulgados no son anti-DLL3, sino anticuerpos anti-DLL4.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2, D4 y D5, 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 6 y 8 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2011093097 (D2)** y **WO2006/065533 (D3)**.

En conexión con lo anterior, el examinador inicialmente asegura que el documento D2 es el estado de la técnica más cercano al anticuerpo definido en la reivindicación 6 porque revela un anticuerpo anti-DLL3; sin embargo, D2 no describe un anticuerpo que comprende un residuo de cisteína no apareado.

Ahora bien, el examinador asegura que D3 revela un anticuerpo que tiene una sustitución de aminoácido que reemplaza un residuo de cisteína para obtener un residuo de cisteína no apareado y sugiere que el experto en la materia combinaría las enseñanzas de D2 y D3 y llegaría a la invención de las presentes reivindicaciones 6 y 8.

En respuesta a tales afirmaciones, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia el anticuerpo ni el conjugado anticuerpo-fármaco reclamados, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

Por favor note que ni D2 ni D3 sugieren anticuerpos anti-DLL3 con una estructura como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio, a saber, anticuerpos que comprenden tres CDR de una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 405 y tres CDR de una cadena pesada que comprende una la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 407, como se establece en la reivindicación 1 enmendada y también incluida en el alcance de las reivindicaciones 6 y 8 teniendo en cuenta la dependencia de la mismas.

Particularmente, aunque D2 divulga anticuerpos anti-DLL3, tales anticuerpos de ninguna manera predicen anticuerpos que tienen las seis secuencias de CDR especificadas en las presentes reivindicaciones. Adicionalmente, D3 no revela anticuerpos anti-DLL3, y por lo tanto, no subsana la deficiencia en la divulgación de D2. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas son inventivas sobre la combinación de D2 y D3

En consecuencia, amablemente 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 D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

9. **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 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 a los documentos citados, 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.

10. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD PARA LA SOLICITUD ORIGINAL.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **12070**.

11. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (a) Copia de la páginas **128 a 134** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, tal como se discutió en el presente memorial para la solicitud parental, constituido por **36 reivindicaciones**;

Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud parental, se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy; y

- (b) Copia de los documentos descritos para la solicitud divisional en el numeral 2, punto b.

12. 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