

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0015172

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA DLL3-CD3”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

Nuestra Ref.: P2020/000209

RESPUESTA AL OFICIO NO. 4090 NOTIFICADO EL 15 DE MARZO DE 2023
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente el 02 de diciembre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 3, 6, 7, 19, 20, 23, 24, 28 y 30 a 47;
- la Reivindicación 1 fue limitada a las proteínas de fijación DLL3/CD3 i) a iii) definidas mediante sus secuencias CDR para la segunda unidad de fijación al antígeno, los cuales encuentran soporte en las páginas 8, 35, 37, 64 y 65 del Capítulo Descriptivo;
- se incluyó la nueva Reivindicación 2 que reclama otra modalidad de la Reivindicación 1, incluyendo diferentes secuencias CDR para la definición de la primera unidad de fijación al antígeno, lo cual encuentra soporte en las páginas 3, 31, 34, 61, 64 a 66 y 88 del Capítulo Descriptivo;

- las nuevas Reivindicaciones 3 y 21 (antiguas Reivindicación 2 y 21) fueron limitadas a las proteínas de fijación DLL3/CD3 i) a iii);
- se incluyó la nueva Reivindicación 5 que define las secuencias CDR para la primera y segunda unidad de fijación al antígeno de las Reivindicaciones 3 y 4, por lo mismo, la información incluida encuentra soporte en dichas reivindicaciones;
- se adicionó la nueva Reivindicación 7 que reclama una modalidad de la Reivindicación 6 donde se definen las secuencias CDR de la región Fab que forman la primera y segunda unidad de fijación al antígeno, lo cual encuentra soporte en las páginas 47 y 48 del Capítulo Descriptivo;
- se eliminaron los términos “y/o”, “opcionalmente”, “preferentemente” y “más preferentemente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- las nuevas Reivindicaciones 9, 10, 24 y 25 (antiguas Reivindicaciones 9, y 10, 25 y 26), ahora citan que la numeración de aminoácidos está de acuerdo con el sistema de numeración EU, lo cual encuentra soporte en la página 51 del Capítulo Descriptivo;
- se modificó la redacción de la Reivindicación 12 para mencionar las diferentes opciones de las combinaciones de CDR que definen la primera y segunda cadena de polipéptidos;
- se eliminó la mención a la segunda unidad de fijación de antígeno, así como al primero y segundo dominio Fc de la Reivindicación 13;
- se eliminó la referencia a la segunda cadena de polipéptidos de la Reivindicación 14, aclarando que dicha cadena corresponde a la proteína de la Reivindicación 12;
- se eliminó el numeral iii) de la Reivindicación 17 que correspondía a la purificación, modificación y formulación de la proteína, lo cual ahora se reclama en la nueva Reivindicación 18;
- la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 18) ahora define las secuencias CDR para DLL3#1, DLL3#2, o DLL3#3 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3, lo cual encuentra soporte en las las páginas 3, 8, 9, 31, 34, 35, 61, 64 a 66 y 88 del Capítulo Descriptivo;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 20 y 23 que reclaman las diferentes opciones de las combinaciones de CDR que definen la proteína de las Reivindicaciones 19, 21 y 22;
- se adicionó la nueva Reivindicación 27 que define a diferentes opciones de combinación de los CDR para la primera y segunda cadena polipeptídica que

comprende un scFab que se une a DLL3 o a CD3, lo cual encuentra soporte en las las páginas 47 y 48 del Capítulo Descriptivo;

- se ajustaron la numeración y las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada.

2. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 28, 30, 31, 32, 33 a 36 y 47 reclaman materia no patentable, métodos de tratamiento o usos, por las siguientes razones:

- la Reivindicación 30 se refiere a un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a DLL3 y CD3, por lo tanto, corresponde a materia no patentable;
- aunque el preámbulo de las Reivindicaciones 28 y 32 reclamen la proteína de unión a DLL3 y CD3, se refieren de manera explícita a su uso en métodos de tratamiento;
- la Reivindicación 31 reclama el uso de la proteína de unión a DLL3 y CD3 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar el cáncer;
- las Reivindicaciones 33 a 36 reclaman un método para el tratamiento de un cáncer que es un tumor que expresa DLL3;
- la Reivindicación 47 define en su preámbulo un kit que comprende una molécula de anticuerpo anti-DLL3, pero se refiere de manera explícita a su uso para la detección de DLL3.

b- En respuesta a la anterior objeción, me permito señalar que las Reivindicaciones 28 y 30 a 47 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que considero completamente superadas estas objeciones.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque contiene varias reivindicaciones independientes (Reivindicaciones 1, 12, 18 y 37), que reclaman una proteína de fijación a DLL3 y CD3 y una molécula de anticuerpo anti-DLL3;
- la Reivindicación 1 carece de claridad y soporte en el Capítulo Descriptivo porque no define estructuralmente la segunda unidad de unión a antígeno que se une específicamente a CD3, y, por la misma razón, abarca un número indeterminado de posibles moléculas para las que la solicitud no proporciona ejemplos;
- las Reivindicaciones 6, 7, 9, 10, 13, 14, 17, 18, 23 a 26, 43 y 44 no son claras porque contienen los términos y expresiones “y/o”, “*opcionalmente*”, “*preferentemente*” y “*más preferentemente*”, que son imprecisos y no permiten limitar el alcance de protección;
- las Reivindicaciones 6 y 23 no son claras porque no especifican si el conector peptídico mencionado en ellas corresponde a un conector de polialanina o un conector de glicina-serina;
- las Reivindicaciones 9, 10, 25 y 26 no son claras porque no especifican la secuencia de referencia en la que se encuentra la sustitución de aminoácidos;
- la Reivindicación 18 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que no define la proteína de unión multiespecífica reivindicada por sus características técnicas estructurales esenciales (es decir, su secuencia de aminoácidos), sino mediante los elementos estructurales que la componen, por lo que no es posible definir su estructura y tal definición abarca moléculas que no fueron ilustradas en la solicitud;
- las Reivindicaciones 18 y 19 no son concisas porque hacen referencia a la misma proteína de unión multiespecífica definida en las Reivindicaciones 1 a 11, esto es, son redundantes.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no describe completamente la invención para que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla, porque solo proporciona soporte para una proteína de unión multiespecífica que comprende una primera cadena polipeptídica que se une a DLL3 y una segunda cadena polipeptídica que se une a CD3, en donde:

- (i) el polipéptido de unión a DLL3 se selecciona de SEQ ID NO: 73 a 78 y SEQ ID NO: 241 a 252 (DLL3#1, DLL3#2, DLL3#3, DLL3#4, DLL3#5, DLL3#6, DLL3#7, DLL3#8, DLL3#9, DLL3#10, DLL3#11, DLL3#12, DLL3#13, DLL3#14, DLL3#15, DLL3#16, DLL3#17 o DLL3#18);

- (ii) el polipéptido de unión a CD3 se selecciona de SEQ ID NO: 79, 80 y 105 (CD3#1, CD3#2, CD3#3);
- (iii) un enlazador GlySer ((Gly_x Ser_y)_z) de SEQ ID NO: 89 a 95.

El Despacho sugiere hacer las modificaciones y aclaraciones pertinentes.

b- i) En respuesta a las anteriores objeciones, llamo en primer lugar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como mencioné en el primer punto de este memorial.

En particular, y con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las Reivindicaciones 3, 6, 7, 19, 20, 23, 24, y 37 y los términos “y/o”, “*opcionalmente*”, “*preferentemente*” y “*más preferentemente*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Por lo tanto, considero superadas algunas de las objeciones generales relacionadas con las modificaciones mencionadas.

Por otra parte, respecto a la objeción por una supuesta falta de claridad de las Reivindicaciones 9, 10, 24 y 25 (antiguas Reivindicaciones 9, 10, 25 y 26), se incluyó la frase “*en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU*” con el objetivo de dar mayor claridad a la materia reclamada, pues esto permite especificar las posiciones de las sustituciones reclamadas, ya que cada número corresponde a la posición en una cadena pesada de IgG1 según el sistema de numeración EU. Por lo tanto, considero superada la objeción relacionada.

Finalmente, respecto a la objeción en contra de la Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 18), considero importante señalar que dicha reivindicación ha sido modificada para definir las secuencias CDR para DLL3#1, DLL3#2, o DLL3#3 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3. Así, la proteína reclamada ahora se encuentra definida por sus características técnicas estructurales esenciales, las cuales corresponden a una generalización razonable de los Ejemplos del Capítulo Descriptivo y por lo mismo, considero que la objeción ha sido superada.

ii) Ahora bien, respecto a las objeciones relacionadas con una supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo en relación con la materia reclamada, vale la pena señalar que el alcance de la Reivindicación 1 se limitó para referirse a proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3 i) a iii) con una primera unidad de fijación DLL3#1, DLL3#2 o DLL3#3 lo cual esta plenamente ejemplificado en el Capítulo Descriptivo (ver Figura 3A), con una segunda unidad de fijación que se une a CD3#1, CD3#2 o CD3#3, cada una

definidas mediante sus CDRs, mientras otras reivindicaciones reclaman estructuras más particulares tales como VH/VL, scFab o cadenas polipeptídicas.

Además de las limitaciones realizadas, vale la pena resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta**”¹.

Considerando lo anterior, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por los inventores, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Adicionalmente, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Por lo tanto, en el presente caso considero que la materia reclamada corresponde a una **generalización razonable** de los ejemplos presentados en la solicitud, y que por lo tanto es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC), toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI. Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022. Sección 3.1.2.

4. a- El Despacho señala que la solicitud carece de unidad de invención *a posteriori*, ya que el concepto inventivo común, es decir, una proteína de unión multiespecífica de DLL3/CD3, ya fue divulgado por las patentes WO2017/021349 (D1) y US2015/0166661 (D2). En consecuencia, el Despacho identifica dieciocho (18) grupos de invenciones no relacionados, a saber:

- **Grupo inventivo 1** (Reivindicaciones 1 a 27, 29 y 37 a 46 parcialmente): una proteína de unión multiespecífica que comprende DLL3#1 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3; y realizaciones de los mismos;
- **Grupo inventivo 2** (Reivindicaciones 1 a 27, 29 y 37 a 46 parcialmente): una proteína de unión multiespecífica que comprende DLL3#2 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3; y realizaciones de los mismos;
- **Grupo inventivo 3** (Reivindicaciones 1 a 27, 29 y 37 a 46 parcialmente): una proteína de unión multiespecífica que comprende DLL3#3 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3; y realizaciones de los mismos;
- **Grupo inventivo 4** (Reivindicaciones 1 a 27, 29 y 37 a 46 parcialmente): una proteína de unión multiespecífica que comprende DLL3#4 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3; y realizaciones de los mismos;
- **Grupo inventivo 5** (Reivindicaciones 1 a 27, 29 y 37 a 46 parcialmente): una proteína de unión multiespecífica que comprende DLL3#5 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3; y realizaciones de los mismos;
- **Grupo inventivo 6 a 18** (Reivindicaciones 1 a 27, 29 y 37 a 46 parcialmente): una proteína de unión multiespecífica que comprende DLL3#6, DLL3#7, DLL3#8, DLL3#9, DLL3#10, DLL3#11, DLL3#12, DLL3#13, DLL3#14, DLL3# 15, DLL3#16, DLL3#17 o DLL3#18 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3; y realizaciones de los mismos;

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este escrito. En particular, se limitó la Reivindicación 1 para reclamar las proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3 i) a iii) con una primera unidad de fijación DLL3#1, DLL3#2 o DLL3#3 y con una segunda unidad de fijación que se une a CD3#1, CD3#2 o CD3#3, de esta forma, el concepto inventivo común de estas proteínas radica en su unión específica al dominio proximal de membrana de DLL3.

Sin perjuicio de lo anterior, es importante mencionar las disposiciones del artículo 25 de la Decisión 486, el cual señala que la solicitud de patente solo podrá comprender una invención o **un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo**. Del mismo modo, el MAP señala con respecto a este requisito que, cuando se trate de un **grupo de invenciones relacionadas entre sí por un único concepto inventivo**, se debe considerar que el concepto inventivo único que relaciona las invenciones debe ser técnico, cumplir por sí mismo los requisitos de novedad y nivel inventivo y ser común a todas las reivindicaciones².

Así las cosas, y en vista de las modificaciones realizadas, considero superada la objeción de unidad de invención, toda vez que la materia reclamada en las reivindicaciones hace referencia a un único concepto inventivo, proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3, el cual está definido por unas características estructurales particulares, las cuales se relacionan estructuralmente con las restantes modalidades configurando un único concepto común que no está anticipado por el arte previo (como se ilustra a continuación). Así, considero superada la objeción.

5. a- El Despacho señala que la Reivindicación 18 carece de novedad la luz de D1.

En particular, el Despacho señala que D1 divulga un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a DLL3 y un segundo dominio de unión a CD3, en el que el anticuerpo es un anticuerpo scFv biespecífico, y en el que sus regiones variables de cadena ligera y pesada están unidas a través de un enlazador sintético. Por lo tanto, D1 anticipa la proteína de unión multiespecífica de la Reivindicación 18 con todas sus características estructurales.

b- En respuesta a esta objeción, me permito reiterar que la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 18) fue modificada de tal forma que ahora menciona las secuencias CDR tanto para la primera cadena polipeptídica que se fija a DLL3 como para la segunda cadena polipeptídica que se fija a CD3.

Contrario a lo reclamado (originalmente, y ahora con las limitaciones incluidas), D1 divulga moléculas de unión biespecíficas que comprenden dos scFvs conectadas por un enlazador en una cadena polipeptídica, mientras que la Reivindicación 19 se dirige a una proteína de

² *Ibid.* Sección 9.1

unión con dos cadenas polipeptídicas, cada cadena polipeptídica comprende un dominio VL-CL-enlazador-VH-CH1 de N a C terminal, por lo tanto, un scFab.

Así, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención, incluyendo todas sus características esenciales³. Además, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁴ En el presente caso, D1 no divulga la estructura de la proteína de fijación reclamada en la Reivindicación 19, por lo que su novedad debe ser reconocida.

6. a- El Despacho indica que las Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 27, 29 y 37 a 46 carecen de nivel inventivo a la luz D1 y D2.

En particular, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo biespecífico DLL3/CD3, en el que el anticuerpo es un anticuerpo scFv biespecífico, y en el que sus regiones variables de cadena ligera y pesada están unidas a través de un enlazador sintético.

La diferencia entre la presente invención y D1 radica en las secuencias CDR particulares del dominio de unión a DLL3 de cada anticuerpo. No obstante, dado que el Capítulo Descriptivo no proporciona evidencia de todos los posibles anticuerpos biespecíficos que comprenden el dominio de unión a DLL3 mencionado y cualquier dominio de unión a CD3, no es posible asociar un efecto técnico particular a la diferencia estructural mencionada.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema a resolver sería *¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico divulgado en D1 con el fin de obtener una proteína de unión a DLL3/CD3 alternativa?*

Sin embargo, D2 ya describe un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a CD3 que comprende un VH de SEQ ID NO: 214 y un VL de SEQ ID NO: 215, en el que SEQ ID NO: 214 es 94,40 % y 95,20 % idéntico a SEQ ID NO: 68, 70 y 103 de la presente

³ Ibid. Sección 10.1.

⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.html>).

invención; y donde SEQ ID NO: 215 es 96,33% idéntico a SEQ ID NO: 67, 69 y 102 de la presente invención.

Por lo tanto, una persona medianamente versada la materia estaría motivada a incluir el dominio de unión a CD3 de D2 en el anticuerpo biespecífico de D1, llegando así obviamente al objeto de la Reivindicación 1.

El Despacho agrega que las Reivindicaciones dependientes 2 a la 17, 19 a la 27, 29 y 37 a la 46 no mencionan ninguna característica que junto con las características de la Reivindicación 1, aporte nivel inventivo, por lo tanto, también se considera que carecen de nivel inventivo.

b- i) Nuevamente resulta relevante reiterar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto hace referencia a proteínas de unión que se unen al péptido proximal de membrana de DLL3, específicamente, la Reivindicación 1 se limitó para reclamar las proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3 i) a iii) con una primera unidad de fijación DLL3#1, DLL3#2 o DLL3#3 y con una segunda unidad de fijación que se une a CD3#1, CD3#2 o CD3#3.

Adicionalmente, como se expuso en el punto anterior, D1 se refiere a anticuerpos biespecíficos que comprenden un primer dominio de unión a DLL3 humano y un segundo dominio de unión a CD3 humano. Sin embargo, D1, se centra en moléculas de unión biespecíficas dirigidas a una región de DLL3 diferente a la presente invención. Es decir, D1 y la presente invención no solo difieren estructuralmente en sus secuencias (que es como decir que difieren completamente en todos sus elementos estructurales), sino que las moléculas de D1 se dirigen a una región diferente, la SEQ ID NO: 260 que corresponde al estiramiento de aminoácidos que abarca las regiones EGF-3 y EGF-4 de DLL3 (véase, por ejemplo, página 19, penúltimo párrafo de D1). En particular, D1 establece en la página 20, tercer párrafo:

*"En resumen, se puede afirmar claramente que las construcciones de anticuerpos de acuerdo con la invención (que se unen a un epítipo de DLL3 comprendido dentro de la región como se muestra en SEQ ID NO: 260) **muestran, con mucho, el mejor rendimiento de actividad** en comparación con una variedad de otros grupos de aglutinantes DLL3 que tienen diferentes especificidades de epítopos. En otras palabras, las construcciones de anticuerpos de acuerdo con la invención presentan una **relación epítipo-***

actividad favorable, por lo tanto, apoyan una potente actividad citotóxica mediada por la construcción de anticuerpos biespecíficos". (Mi traducción – Con énfasis añadido).

En D1 se prueban varias construcciones de anticuerpos y, al final, las construcciones de anticuerpos biespecíficos anti-DLL3 y anti CD3 que se dirigen a una región específica de DLL3 se describen como particularmente potentes. Así, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para adaptar lo que se revela en D1, ya que D1 ya describe una solución satisfactoria. Esto también es evidente en los Ejemplos 8.2 y 8.3 de D1, así como en la página 102, donde se concluye, que: *"Las construcciones de anticuerpos biespecíficos DLL3xCD3 mostraron una actividad citotóxica muy potente contra las células CHO transfectadas con DLL3 humanas en el rango picomolar de 1 dígito" y que "[...] Las construcciones de anticuerpos DLL3xCD3 de la presente invención también son potentes en la actividad citotóxica contra las células diana expresoras naturales (ver Tabla 6)".*

Por lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no actuaría con curiosidad ociosa, sino más bien con un propósito técnico específico en mente. Al tener a mano aglutinantes DLL3 efectivos, dicha persona no **buscaría** otros anticuerpos biespecíficos estructuralmente distintos aún no descubiertos como alternativa, solo por el simple hecho de hacerlo. Con base en lo anterior, difícilmente se puede argumentar que D1 proporciona un estímulo o un incentivo para modificar las enseñanzas allí proporcionadas y además esperar que dichas enseñanzas sean modificadas con base en otro documento.

Además, incluso si la persona medianamente versada buscara anticuerpos anti DLL3-anti CD3 biespecíficos alternativos, no llegaría a las proteínas de unión DLL3/CD3 cuando se parte de D1. Como se ha señalado anteriormente, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se dirige a las proteínas de unión DLL3/CD3 que se unen al péptido proximal de membrana de DLL3, mientras que las construcciones de anticuerpos de la invención de D1 se unen a SEQ ID NO:260 que abarca la región EGF-3 y EFG-4 de DLL3. Esta región es distinta del péptido proximal de membrana de DLL3 (véase, Figura 2 de la presente solicitud). En otras palabras, D1 y la presente invención solo coinciden en que ambas solicitudes se refieren de manera general a proteínas de unión DLL3/CD3, pero tanto sus estructuras como el antígeno que reconocen son completamente diferentes.

Cabe destacar que D1 establece muy claramente que las construcciones de anticuerpos biespecíficos dirigidos a la región EGF-3 y EGF-4 muestran, con mucho, **el mejor rendimiento** de actividad en comparación con una variedad de otros grupos de aglutinantes

DLL3 que tienen diferentes especificidades de epítomos. Esto se enfatiza aún más en la página 19 y la página 20 de D1, donde se informa en relación con los aglutinantes de D1 que reconocen el dominio DSL de DLL3 que: "[...] ninguna de esas construcciones de anticuerpos cumplía los criterios para una actividad citotóxica suficiente" (véase, último párrafo de la página 19 de D1); o en relación con los aglutinantes de D1 que reconocen el EGF5 y, en cierta medida, la región EGF-6 de DLL3, se menciona que: "[...] todo el grupo **claramente tiene un rendimiento inferior** si se compara con las construcciones de anticuerpos de la invención" (es decir, construcciones que se unen a la región EGF-3 o EGF-4). (segundo párrafo de página 20 de D1; Énfasis añadido).

Adicionalmente, los datos de citotoxicidad respectivos que se incluyen en el Ejemplo 8 (véase, por ejemplo, sombreado en Tablas 6 a 9 de D1), también muestran claramente que las construcciones de anticuerpos biespecíficos de D1 que se unen a EGF5/[EGF-6] no son tan citotóxicas como las que se unen a la región EGF-3 o EGF-4.

Por todo lo anterior, incluso si la persona medianamente versada en la materia estuviera buscando anticuerpos biespecíficos DLL3/CD3 alternativos, D1 la motivaría a investigar sobre anticuerpos que se unieran a las regiones EGF-3 y EGF-4. Por lo tanto, dicha persona, partiendo solamente de D1, **no llegaría** a las reivindicaciones de la presente solicitud, porque D1 enseña a evitar el uso de anticuerpos dirigidos a otras regiones de DLL3 que no sean las regiones EGF-3 y EGF-4.

ii) Ahora bien, contrario a la opinión del Despacho, la presente solicitud no solo se diferencia del arte previo más cercano sino que proporciona evidencia de un aumento inesperado de la actividad citotóxica.

Como se describe en el Ejemplo 10A y B y se muestra en la Fig. 7A a 7O de la presente solicitud, las proteínas de unión a DLL3/CD3 dirigidas al péptido proximal de membrana de DLL3 muestran sorprendentemente un aumento significativo en la citotoxicidad en comparación con las proteínas de unión DLL3/CD3 dirigidas a cualquier otra región de DLL3. Por ejemplo, en la Figura 7H, las proteínas de unión DLL3/CD3 dirigidas al péptido proximal de membrana de DLL3 muestran una lisis significativamente mayor de células cancerosas positivas para DLL3 en comparación con las proteínas de unión a DLL3/CD3 dirigidas a la región EGF-3 o EGF-4 que se muestra en las figuras 7E y 7F, respectivamente. Del mismo modo, también se representa un aumento en la actividad citotóxica en la Figura 7A, donde las proteínas de unión a DLL3 / CD3 con una unidad de unión al antígeno DLL3 # 1, DLL3 # 2 y DLL3 # 3 (que se unen al péptido proximal de membrana) son claramente

mucho más potentes en la lisis de células cancerosas positivas para DLL3, en comparación con las proteínas de unión con unidades de unión de antígenos DLL3 # 4, DLL3#5 y DLL3#6 dirigidos a EGF-4, EGF-1 o DSL, respectivamente (véase, mapeo de epítomos de la Figura 3A). Los valores EC_{50} para los ensayos de citotoxicidad descritos en el Ejemplo 10 se enumeran en las Tablas 4A y 4B y resaltan aún más la fuerte actividad citotóxica de las proteínas de unión a DLL3/CD3 de la presente solicitud.

Dicho aumento en la actividad citotóxica resulta especialmente sorprendente ya que se descubrió que las proteínas de unión a DLL3/CD3 con una unidad de unión a antígeno de DLL3#1, DLL3#2 o DLL3#3 inducen una actividad citotóxica más fuerte contra las células cancerosas positivas para DLL3 a pesar de una unión más débil a dichas células (Ejemplos 9, 10 y, Figuras 6A, 7A).

Es evidente que los anteriores resultados no podían esperarse de las enseñanzas de D1, no solo por las conclusiones del punto anterior, sino porque es imposible predecir de manera razonable el impacto o efecto que tendrán modificaciones estructurales en los anticuerpos que incluso reconocen otros epítomos en la actividad del anticuerpo. Así, D1 no solo no se puede considerar un punto de partida para buscar anticuerpos anti DLL3-anti CD3 alternativos, sino que aun si hubiese algún incentivo general en ese documento sobre ese tipo de anticuerpos, D1 claramente se aleja de cualquier anticuerpo biespecífico que no se dirigen a la región EGF-3 o EGF-4 de DLL3. Así, D1 (i) NO enseña estructuras similares a las reclamadas, (ii) alejaría a una persona de cualquier anticuerpo que se una a una región distinta a las regiones EGF-3 o EGF-4 de DLL3, y (iii) no permite predecir resultados para otras moléculas alternativas diferentes estructuralmente y que reconocen regiones distintas.

En otras palabras, contrario a las conclusiones del Despacho, las enseñanzas de D1 no conducirían de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a las proteínas de unión a DLL3/CD3 reivindicadas, tal como se reclaman en la Reivindicación 1, ni tampoco le permitirían predecir razonablemente los efectos técnicos demostrados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

iii) Ahora bien, aunque D2 divulga anticuerpos anti-CD3, **los anticuerpos biespecíficos divulgados allí se unen específicamente a CD20 y CD3**, por lo tanto, tampoco se contempla las proteínas de unión a DLL3/CD3 reivindicadas en la presente solicitud.

Aunque la persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas como plantea el Despacho, no podría haber llegado de forma obvia y evidente a las secuencias ni estructura reclamadas en la Reivindicación 1. De hecho, de insistir en su posición respecto a D1 y D2, solicito amablemente al Despacho liste las enseñanzas en esos documentos que habrían llevado (no solo que podrían llevar, sino que de hecho llevarían) a la persona medianamente versada en la materia a (i) las secuencias particularmente reclamadas en la Reivindicación 1; (ii) la identificación del epítipo que se reconoce por la proteína biespecífica reclamada, y (iii) predecir con seguridad los resultados reportados en el Capítulo Descriptivo.

iv) El MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁶ (énfasis fuera del texto).

Como se ha señalado anteriormente, no indicaciones particulares en el arte previo citado que motiven **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar al anticuerpo reclamado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

Adicionalmente, el análisis de nivel inventivo debe ser basado en si la presente invención es obviamente derivada de dicho arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente no aplica para el presente caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. En otras

⁵ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

⁶ Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “versión mejorada”. En el presente caso, una persona medianamente versada en la materia guiada solamente por las enseñanzas de D1 y/o D2, no habría llegado de manera obvia y evidente a las proteínas de fijación a DLL3/CD3 con las secuencias CDR específicas como se describen en la Reivindicación 1 con una expectativa razonable de su efecto técnico, es decir, la actividad citotóxica de las proteínas de unión a DLL3/CD3. Por lo tanto, dicha persona partiendo solamente por D1 y D2 y conforme a los lineamientos de la SIC, se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención.

En vista de lo anterior, de las diferencias entre el arte previo citado y las proteínas de fijación a antígeno DLL3/CD3 reclamadas en la Reivindicación 1, así como los datos que evidencian su actividad, es claro que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.