

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0015172

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROTEÍNAS DE UNIÓN A DLL3/CD3 PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2020/000209

RESPUESTA AL OFICIO No. 15893
NOTIFICADO EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 2023
(SEGUNDO 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 el 01 de agosto de 2023 junto con la respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 5, 20 y 23;
- se limitó el alcance de la Reivindicación 1 a las proteínas de unión a DLL3#3;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 24 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3, 4, 6 a 19, 21, 22, 24 a 28;
- en la nueva Reivindicación 3 se limitaron el primer dominio variable de la cadena liviana y el primer dominio variable de la cadena pesada a las secuencias SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 42, respectivamente;

- en la nueva Reivindicación 5 se eliminaron los incisos i), ii) y v), en el nuevo inciso ii) se reemplazó la secuencia SEQ ID NO: 49 por la SEQ ID NO: 51 y en el nuevo inciso iii) se reemplazó la secuencia SEQ ID NO: 72 por la SEQ ID NO: 104, lo cual encuentra soporte en la página 48 y 49 del Capítulo Descriptivo;
- se modificó el preámbulo de la nueva Reivindicación 10 para que sea dependiente de la Reivindicación 1 y se eliminaron los incisos i), ii), iv), v), vii), viii);
- en la nueva Reivindicación 17 se introduce la expresión “*peptídico*” y se eliminaron los incisos i) y ii) de la definición de la primera cadena polipeptídica que se une específicamente a DLL3;
- en la nueva Reivindicación 18 se eliminaron los incisos i) y ii);
- en la nueva Reivindicación 23 se eliminaron los incisos i), ii) y v), en el nuevo inciso ii) se reemplazó la secuencia SEQ ID NO: 49 por SEQ ID NO: 51 y en el nuevo inciso iii) se reemplazó la secuencia SEQ ID NO: 72 por SEQ ID NO: 104;
- se ajustaron la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

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 eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 12 y 19 no presentan sustento en el Capítulo Descriptivo porque, reclaman combinaciones de dominios de unión a DLL3/CD3 para los cuales no existe evidencia de su capacidad de unión a los antígenos (específicamente, los pares DLL3#1/CD3#2, DLL3#1/CD3#3, DLL3#2/CD3#2 y DLL3#2/CD3#3);
- las Reivindicaciones 1, 12 y 19 no son concisas porque, corresponden a reivindicaciones independientes que reclaman la misma proteína de fijación multiespecífica;
- las Reivindicaciones 19 a 27 no son concisas porque son redundantes, dado que, se refieren a la misma proteína multiespecífica que comprende un polipéptido que se fija a DLL3 y un polipéptido que se fija a CD3, la cual ya

fue definida mediante sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales en las Reivindicaciones 1 a 12;

- la Reivindicación 27 no es concisa porque, en los numerales iii) y vi) reclama la misma proteína definida por las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 51 y 71.

b- i) En respuesta a las anteriores objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 5, 20 y 23, se limitó el alcance de la Reivindicación 1 a las proteínas de unión a DLL3#3 (específicamente, los pares DLL3#3/CD3#1, DLL3#3/CD3#2 y DLL3#3/CD3#3) y en la nueva Reivindicación 23 (correspondiente a la antigua Reivindicación 27) se corrigió el inciso iii) (correspondiente al antiguo inciso vi)) para definir la proteína por las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 51 y 104. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, en relación con la objeción respecto a la concisión de las Reivindicaciones 1, 12 y 19 a 27, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En el presente caso, cada una de estas reivindicaciones tiene un alcance diferente y, en algunos casos, más limitado. Particularmente, las Reivindicaciones 1 y 19 reclaman una proteína de unión a DLL3/CD3, sin embargo, la Reivindicación 1 define la proteína por las CDRs de la unidad de fijación a DLL3 y la unidad de fijación a CD3, mientras que la Reivindicación 19 define una proteína de unión multiespecífica más limitada ya que también menciona la posición de la cadena polipeptídica de la unidad de fijación a DLL3 y la unidad de fijación a CD3 y los ligadores peptídicos que no están definidos en la Reivindicación 1.

De manera adicional, vale la pena resaltar que la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la

invención. 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. Además, vale la pena recordarle al Despacho 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. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

iii) Por otra parte, en relación con la objeción respecto a la concisión de las Reivindicaciones 1, 12 y 19 por ser reivindicaciones independientes, señalo respetuosamente que se modificó el preámbulo de la nueva Reivindicación 10 (correspondiente a la antigua Reivindicación 12) para que dicha reivindicación ahora sea dependiente de la Reivindicación 1. No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que, no existe requerimiento legal que obligue al Solicitante a incluir una única reivindicación independiente. Al respecto, señalo que el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC) indican que es posible encontrar más de una reivindicación independiente en una categoría o en distintas categorías en la misma solicitud¹, por lo que no existe una declaración legal que obligue al Solicitante a incluir solo una reivindicación independiente o cierto número de reivindicaciones independientes.

En este punto, resulta pertinente llamar la atención sobre lo mencionado en el MAP respecto a la concisión de las reivindicaciones. Específicamente, el MAP establece que la finalidad del requisito de concisión es “*evitar una excesiva complejidad para el examinador a la hora*

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI, Comunidad Andina, 2022, Sección 4.5.1

de analizar las reivindicaciones y evitar que terceros no puedan ver claramente cuál es el alcance de las reivindicaciones por el excesivo número y complejidad de estas”². Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes menciona que “puede haber dos o más reivindicaciones independientes de la misma categoría si la invención no se puede proteger de una forma más apropiada (concisa). (...) Hay que tener en cuenta que el alcance de la protección de dos reivindicaciones independientes de la misma categoría puede ser diferente, aunque parezcan similares”³.

De hecho, llamo la atención sobre lo establecido en la Guía de la SIC, en el sentido de que una “solicitud **puede contener más de una** reivindicación independiente, de producto o de proceso”⁴ (énfasis fuera del texto). En este sentido, la materia reclamada en las Reivindicaciones independientes 1 y 19 está completamente definida por sus características técnicas estructurales, por lo que dichas reivindicaciones son autosuficientes, y corresponden al mismo concepto inventivo desarrollado. En consecuencia, el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo, sin importar el número de reivindicaciones independientes.

iv) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. 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 con un brazo de fijación a DLL3 en la superficie celular de células tumorales y un brazo de fijación a CD3 en linfocitos T, ya fue divulgado por las patentes WO2017/021349 (D1) y US2015/0166661 (D2). En consecuencia, el Despacho identifica tres (3) grupos de invenciones no relacionados, a saber:

² Manual Andino de Patentes, OMPI, Comunidad Andina, 2022, Sección 4.6.13

³ Manual Andino de Patentes. ISBN-9978-43-855-6. Sección 4.6.10, tercer párrafo.

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

- **Grupo inventivo 1:** una proteína de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde:
 - (a) el brazo de unión a DLL3, denominado DLL3#1, comprende una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente; y,
 - (b) donde el brazo de unión a CD3 comprende: (i) (CD3#1) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, 59 y 60 respectivamente; o, (ii) (CD3#2) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, 62 y 63 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 65 y 66 respectivamente; o, (iii) (CD3#3) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, 97 y 98 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, 100 y 101 respectivamente.Asimismo, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 73 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105. Adicionalmente, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; y, una composición farmacéutica (Reivindicaciones 1 a 28 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** una proteína de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde:

(a) el brazo de unión a DLL3 denominado DLL3#2, comprende una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7, 8 y 9 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, 11 y 12 respectivamente; y,

(b) donde el brazo de unión a CD3 comprende: (i) (CD3#1) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, 59 y 60 respectivamente; o, (ii) (CD3#2) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, 62 y 63 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 65 y 66 respectivamente; o, (iii) (CD3#3) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, 97 y 98 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, 100 y 101 respectivamente.

Asimismo, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 74 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105. Adicionalmente, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; y, una composición farmacéutica (Reivindicaciones 1 a 28 parcialmente).

- **Grupo inventivo 3:** una proteína de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde:

(a) el brazo de unión a DLL3 denominado DLL3#3, comprende una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41;

una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, 14 y 15 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16, 17 y 18 respectivamente; y,

(b) donde el brazo de unión a CD3 comprende: (i) (CD3#1) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, 59 y 60 respectivamente; o, (ii) (CD3#2) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, 62 y 63 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 65 y 66 respectivamente; o, (iii) (CD3#3) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, 97 y 98 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, 100 y 101 respectivamente. Asimismo, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 75 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105. Adicionalmente, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; y, una composición farmacéutica (Reivindicaciones 1 a 28 parcialmente).

El Despacho sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo y solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se limitó el alcance de la Reivindicación 1 al grupo inventivo 3 identificado por el Despacho, para reclamar las proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3 con una primera unidad de fijación que se une a 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 reivindicaciones⁵.

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. Así entonces, considero superada la objeción.

4. Agradezco la opinión favorable del Despacho en cuanto al reconocimiento de la novedad y nivel inventivo de la presente invención, en vista de que no fue encontrado arte previo que anticipe el objeto de la solicitud.

5. Finalmente, teniendo en cuenta el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio y lo divulgado en el Capítulo Descriptivo, solicito respetuosamente se modifique el título de la presente invención de la siguiente manera:

“PROTEÍNAS DE UNIÓN A DLL3/CD3 PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER”.

⁵ Ibid. Sección 9.1

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;
- Pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.