

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2022/0001195**, solicitud de patente de invención a favor de **MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER, TRI-INSTITUTIONAL THERAPEUTICS DISCOVERY INSTITUTE**, Título: **ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA DLL3 Y USOS DE LOS MISMOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 12312 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 16 de julio de 2024.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2 y 15 a 19 del Capítulo Reivindicatorio Modificado y por lo tanto, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad con las eliminaciones mencionadas.
- Se ha modificado el Capítulo Reivindicatorio para especificar que el anticuerpo es “*anti-DLL3*” con el fin de dar claridad a la materia a proteger.

- Se ha modificado la reivindicación 1 para especificar las seis secuencias CDR de V_H y V_L necesarias del anticuerpo 7-I1-B. También se eliminó la conjunción “o” y así definir su antígeno objetivo.
- La antigua reivindicación 4 se ha dividido en las nuevas reivindicaciones 3 y 4 las cuales dependen de la reivindicación 1. Además, se eliminó la expresión “y/o”.
- Se ha modificado la reivindicación 11 eliminando la característica *“en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está opcionalmente conjugado con un agente seleccionado del grupo que consiste en isótopos, tintes, cromógenos, agentes de contraste, fármacos, toxinas, citocinas, enzimas, inhibidores enzimáticos, hormonas, antagonistas de hormonas, factores de crecimiento, radionucleidos, metales, liposomas, nanopartículas, ARN, ADN o cualesquiera combinaciones de los mismos”*.
- Se modifican las reivindicaciones 12 y 13 para ahora reclamar *“un ácido nucleico recombinante”* y dar claridad a la materia a proteger. Además, la reivindicación 13 ahora depende de la reivindicación 12 y reclama un ácido nucleico recombinante *“que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de: la SEQ ID NO: 1, y la SEQ ID NO: 6”*.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

2. Excepción de Patentabilidad

El Examinador asegura que el objeto de las reivindicaciones 17 a 19 no es patentable, toda vez que reclama un método para tratar un cáncer asociado a DLL3 que comprende: administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, lo que corresponde a un método terapéutico y es considerado como materia no patentable.



A este respecto, me permito señalar que las reivindicaciones 17 a 19 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por tanto, se supera dicha objeción.

Adicionalmente, el examinador establece que el objeto de la reivindicación 20 no es patentable, toda vez que, reclama un método para detectar los niveles de la proteína DLL3 en una muestra biológica que comprende (...) lo que de acuerdo con la descripción contempla su implementación en condiciones *"in vivo"*, y al referirse a un método de diagnóstico aplicado a humanos corresponde a materia no patentable.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que se ha modificado la antigua reivindicación 20 (nueva reivindicación 15) y ahora recita *"Un método para detectar los niveles de la proteína DLL3 in vitro en una muestra biológica"*, con el fin de eliminar la referencia a materia no patentable. Por consiguiente, considero superada la objeción al respecto y atentamente solicito a ese Despacho retirar los señalamientos emitidos.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 2 y 4 no son claras, concisas y carecen de sustento porque (i) son reivindicaciones independientes que reclaman un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno, (ii) no definen el antígeno al que se une dicho anticuerpo y (iii) recitan la conjunción *"y/o"* en referencia a la V_H y V_L .

También indica que *"La reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción, porque pretende reclamar un anticuerpo o fragmento de unión antígeno mencionando las combinaciones para las tres CDRs de región variable de cadena pesada (V_H) y las combinaciones para las tres CDRs de región variable de cadena ligera (V_L)"*.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido modificada especificando que el anticuerpo es *"anti-DLL3"*, con el fin de definir el antígeno al que dicho anticuerpo se une. También se ha modificado para especificar las seis secuencias CDR de V_H y V_L necesarias del anticuerpo 7-I1-B. Finalmente, se eliminó la conjunción *"o"* y así definir su antígeno objetivo. Estas modificaciones tienen sustento en las reivindicaciones originalmente presentadas y por ejemplo, en los párrafos [0272] – [0273] de la solicitud PCT.

En cuanto a la antigua reivindicación 2, y como se indicó previamente, esta reivindicación ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, se superan dichas objeciones.

El Examinador asegura que *“La reivindicación 4 no es clara y no tienen sustento en la descripción porque se refiere a una secuencia de dominio variable de cadena ligera que es “al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOS: 7, 17, 27 o 37” y/o una secuencia de dominio variable de cadena pesada que es “al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOS: 2, 12, 22 o 32”.*

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la antigua reivindicación 4 se ha dividido en las nuevas reivindicaciones 3 y 4 las cuales ahora dependen de la reivindicación 1 e incluyen las SEQ ID NO específicas para la región variable de cadena pesada (V_H) y para la región variable de cadena ligera (V_L). También se eliminó la expresión “y/o”. Por lo cual, se superan dichas objeciones y se solicita el retiro de las mismas.

Respecto a la objeción a la reivindicación 11 por falta de claridad y sustento en la descripción porque menciona como opcional la conjugación del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con un agente, me permito señalar que se ha eliminado la característica *“en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está opcionalmente conjugado con un agente seleccionado del grupo que consiste en isótopos, tintes, cromógenos, agentes de contraste, fármacos, toxinas, citocinas, enzimas, inhibidores enzimáticos, hormonas, antagonistas de hormonas, factores de crecimiento, radionucleidos, metales, liposomas, nanopartículas, ARN, ADN o cualesquiera combinaciones de los mismos”.* Por lo cual, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

Ahora bien, el examinador establece que *“la reivindicación 13 no es clara y no tiene sustento en la descripción, porque reclama una secuencia de ácido nucleico recombinante, mencionando que la secuencia es “seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: (...)”, secuencias que corresponden al dominio V_H o V_L ”.*

A este respecto, me permito señalar que dicha reivindicación se ha modificado para ahora ser dependiente de la reivindicación 12, las cuales ahora se dirigen a *“un ácido nucleico recombinante”.* Además, se han especificado las SEQ ID NO de ácido nucleico que codifican los dominios V_H y V_L . Por tanto, se superan dichas objeciones.

En cuanto a la objeción a la reivindicación 15 por no ser clara y no tener sustento en la descripción porque reclama un kit definiéndolo únicamente porque comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno y las instrucciones de uso y la objeción a la reivindicación 16 por falta de sustento por reclamar un kit en donde *“el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está acoplado a al menos un marcador detectable seleccionado del grupo (...)”*, me permito señalar que dichas reivindicaciones han sido

eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por lo tanto, se solicita el retiro de dichas objeciones.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Descripción

El examinador afirma que *“Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla (...) la descripción de la solicitud (...) no ha explorado un anticuerpo que comprenda las tres CDRs de VH mencionadas en el ítem (a) “y/o” con cualquier combinación de las tres CDRs de VL del ítem (b). Además, tampoco se evidencia suficiencia en la descripción para: anticuerpos con una secuencia VH seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 12, 22 y 32 “y/o” cualquier secuencia VL seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 17, 27 y 37, o anticuerpos que comprendan variantes de VL con “al menos un 95%” de identidad con las SEQ ID NO 7, 17, 27 o 37; y/o variantes de VH con “al menos un 95%” de identidad con SEQ ID NO: 2, 12, 22 o 32 (...)”*.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar mi desacuerdo con dicha objeción ya que, la descripción presentada divulga de forma clara y completa la invención reclamada la cual, puede ser ejecutada por un experto en la materia. Sin embargo, con el fin de acelerar el proceso y como se ha indicado previamente, el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de reclamar un anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (VH) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (VL), en donde (a) la VH comprende una secuencia CDR1 de VH de SEQ ID NO: 3, una secuencia CDR2 de VH de SEQ ID NO: 4, y una secuencia CDR3 de VH de SEQ ID NO: 5 y (b) la VL comprende una secuencia CDR1 de VL de SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR2 de VL de SEQ ID NO: 9, y una secuencia CDR3 de VL de SEQ ID NO: 10, especificando las seis secuencias CDR de V_H y V_L necesarias del anticuerpo 7-I1-B, el cual encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud como se presenta en los Ejemplos 1 a 9 de la solicitud PCT.

De esta manera, amablemente solicito retirar las objeciones al respecto, ya que la descripción cumple con todos los requerimientos dispuestos en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

5. Unidad de Invención

El examinador establece que *“Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo o fragmento de unión que se une a DLL3, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2013126746 que se refiere a anticuerpos anti-DLL3 y derivados de los mismos para tratar desordenes proliferativos (Resumen), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones”*.

Además, indica que la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos y que existen 4 grupos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Reivindicaciones 1 a 16 parcialmente, relacionado con el anticuerpo 7-I1-B.

Grupo inventivo 2: Reivindicaciones 1 a 16 parcialmente, relacionado con el anticuerpo 2-C8-A.

Grupo inventivo 3: Reivindicaciones 1 a 16 parcialmente, relacionado con el anticuerpo 10-O18-A.

Grupo inventivo 4: Reivindicaciones 1 a 16 parcialmente, relacionado con el anticuerpo 6-G23-F.

En este respecto y como se indicó previamente, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio dirigido a **anticuerpos anti-DLL3 o fragmentos de unión a antígeno que comprenden las secuencias CDR de V_H y V_L del anticuerpo 7-I1-B**. Adicionalmente, se ha eliminado la materia relacionada a los otros anticuerpos que fueron referidos por el Examinador en los Grupos Inventivos 2, 3 y 4.

De esta manera, amablemente solicito retirar las objeciones al respecto, ya que la invención cumple con todos los requerimientos dispuestos en el Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

6. Novedad

El Examinador establece que las reivindicaciones **13 y 14** carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento **D1**.

En respuesta a lo anterior, deseo manifestar mi desacuerdo con dicha objeción ya que como se indicó previamente, la reivindicación 13 se ha modificado para ahora depender de la reivindicación 12, la cual se dirige a *“Un ácido nucleico recombinante que codifica el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10”* (subrayado y negrilla fuera de texto), lo cual no se encuentra divulgado en **D1**.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo descrito en la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad respecto al examen de novedad, en donde se indica que el examinador deberá evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera:

“- Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la primera reivindicación independiente.

- Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica.

- Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad.” (negrilla y subrayado fuera del texto)

De acuerdo con lo anterior, me permito señalar que **D1** se refiere a anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que se unen específicamente a células que expresan el canal iónico sensible al ácido 1 (ASIC) y en donde dicho documento **D1** no revela, de forma expresa o implícita, ningún ácido nucleico recombinante que codifica anticuerpos anti-DLL3 o fragmentos de unión a antígeno, y mucho menos los anticuerpos anti-DLL3 o fragmentos de unión a antígeno como se reivindican en el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud. Por el contrario, **D1** simplemente enseña anticuerpos dirigidos a ASIC1, el cual es un objetivo separado y diferente del DLL3 de la presente solicitud.

En este sentido, me permito señalar que **D1** no divulga el ácido nucleico recombinante que codifica anticuerpos anti-DLL3 o fragmentos de unión a antígeno, y mucho menos los anticuerpos anti-DLL3 o fragmentos de unión a antígeno, ni las características esenciales descritas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y aquí adjunto, por lo que la materia aquí reclamada es totalmente novedosa. Además, me permito resaltar que la Guía de la

Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) establece que las invenciones revisten de novedad cuando **la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica**, lo cual queda completamente demostrado en los argumentos anteriores y que, para el presente caso, el Examinador estableció que habían sido “supuestamente” reveladas **en su totalidad por el arte previo citado**.

Es más, de acuerdo con la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el Examinador debe ***“verificar si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad”***, por lo tanto, al considerar los argumentos anteriormente expuestos, es evidente que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, es totalmente novedosa frente a las enseñanzas del documento **D1** porque dicha anterioridad de ninguna manera divulga la misma materia con las mismas particularidades, tal como se reclama actualmente.

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones son novedosas a la luz del documento **D1** y, por tanto, se solicita el retiro de dicha objeción.

7. Nivel Inventivo

Con referencia al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones **1 a 12, 15 y 16** carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento **D2**.

En respuesta a lo anterior, deseo resaltar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado es inventiva y difiere en varios aspectos del documento del arte previo citado en el Oficio Técnico No. 12312, como se presenta a continuación.

En primer lugar, me permito aclarar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado y limitado a elementos específicos que permiten definir el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo reivindicado haciendo que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de **D2**.

En este sentido, me permito resaltar que las nuevas reivindicaciones se dirigen a un anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (VH) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (VL), en donde (a) la VH comprende una secuencia CDR1 de VH de SEQ ID NO: 3, una secuencia CDR2 de VH de SEQ ID NO: 4, y una

secuencia CDR3 de VH de SEQ ID NO: 5 y (b) la VL comprende una secuencia CDR1 de VL de SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR2 de VL de SEQ ID NO: 9, y una secuencia CDR3 de VL de SEQ ID NO: 10, en donde **se han especificado las seis secuencias CDR de V_H y V_L necesarias del anticuerpo 7-11-B**, el cual no se encuentra divulgado o sugerido en el documento **D2**, tomado solo o en combinación y que además es un hecho que también reconoce el examinador en el Oficio que se contesta.

Además, **D2** tampoco enseña ni sugiere anticuerpos anti-DLL3 que tienen las secuencias V_H y V_L especificadas en la nueva reivindicación 2. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones se refieren a anticuerpos anti-DLL3 que son **estructuralmente diferentes** de los divulgados en **D2**.

En segundo lugar, no hay ninguna enseñanza ni sugerencia en **D2** que guíe al experto en la materia a *modificar* las secuencias de partida de los anticuerpos anti-DLL3 divulgados en dicho documento para llegar a las secuencias de anticuerpos reivindicadas. Tampoco hay ninguna sugerencia de que las secuencias de anticuerpos reclamadas se unirían específicamente a DLL-3, como se describe en la presente solicitud. Aún más, es de conocimiento general que la capacidad de unión al objetivo podría perderse si hay incluso una diferencia de aminoácidos en la combinación anterior, así como se puede encontrar en el artículo ***“Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity”*** de Rudikoff et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Mar;79(6):1979-83, el cual describe que *“los experimentos de recombinación de cadenas sugieren que el defecto de unión se encuentra enteramente en la cadena pesada. El análisis de la secuencia de aminoácidos mostró una única sustitución (ácido glutámico por alanina en la posición 35) en la primera región hipervariable o determinante de la complementariedad. En términos del modelo tridimensional del sitio de unión a la fosfocolina, el ácido glutámico-35 proporciona un enlace de hidrógeno a la tirosina-94 de la cadena ligera que parece ser crítico para la estabilidad de esta porción del sitio de unión. La eliminación de este enlace y la presencia de la cadena lateral más pequeña de alanina es, por tanto, coherente con la pérdida de actividad de unión. Estos resultados sugieren que un pequeño número de sustituciones en los anticuerpos, como las presumiblemente introducidas por mutación somática, pueden ser eficaces en algunas situaciones para alterar la especificidad de unión al antígeno”*.

En efecto, el anticuerpo anti-DLL3 de referencia SC16 utilizado en los experimentos de internalización comparativos en la presente solicitud es rovalpituzumab, el cual corresponde al anticuerpo SC16.56 divulgado en **D2**. Como se describe en la Figura 14A de **D2**, la cual se presenta a continuación, los anticuerpos SC16.34, SC16.15 y SC16.56 se unen específicamente a la región N-terminal/DSL de DLL3.

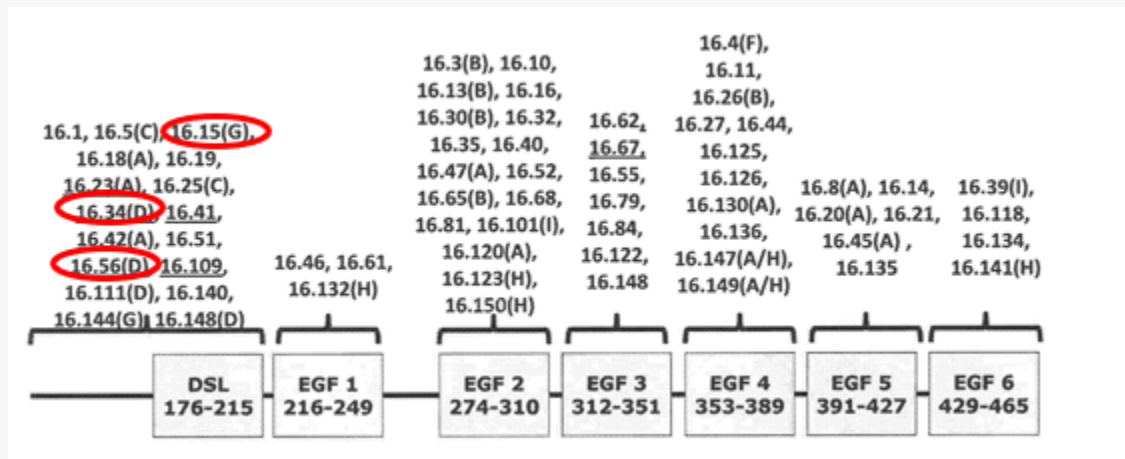
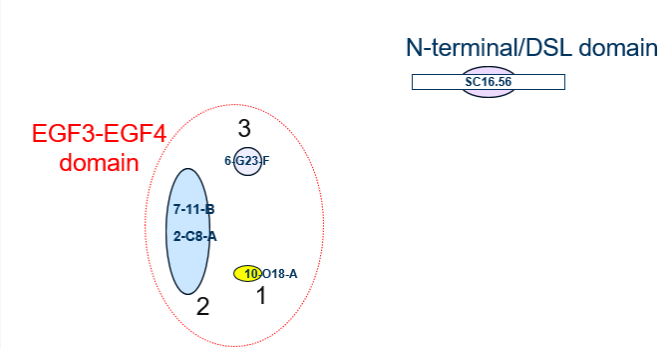


Fig. 14A de D2

Por otro lado, **D2** enseña que, al correlacionar la eliminación citotóxica con la unión del dominio, “la máxima eficiencia de eliminación se estabiliza en el dominio N-terminal, EGF1 y EGF2” y sugiere que “los moduladores que se asocian o se unen con el dominio DSL o la región N-terminal de DLL3” serían particularmente eficaces como restos objetivo para agentes citotóxicos (Ver Página 160, líneas 1-8 de **D2**). Es más, **D2** demuestra que los anticuerpos anti-DLL3 dirigidos al dominio N-terminal DSL fueron notablemente eficaces en la eliminación de células cancerosas mediante la administración e internalización de cargas útiles citotóxicas, **a diferencia de los anticuerpos anti-DLL3 dirigidos a los dominios EGF3-EGF6** (Ver FIG. 17 de **D2**). En consecuencia, **D2** no motivaría al experto en la materia a generar anticuerpos anti-DLL3 alternativos dirigidos a los dominios EGF3-EGF6 C-terminales en vista de sus propiedades de internalización/eliminación de carga útil citotóxica no destacables.

Por el contrario, los anticuerpos anti-DLL3 reivindicados ejemplificados en la descripción de la presente solicitud, en realidad se unen a un epítipo DLL3 que es **separado y diferente** del epítipo del dominio N-terminal/DSL unido por el anticuerpo SC16.56 de referencia. En resumen, los cuatro anticuerpos anti-DLL3 reivindicados y el anticuerpo de referencia SC16.56 se sometieron a un agrupamiento de epítopos por pares utilizando la plataforma de ensayo matricial SPR Carterra, donde cada anticuerpo se probó como el anticuerpo de captura de antígeno DLL3 y el anticuerpo competidor (analito) utilizando los siguientes dominios DLL3 como antígeno objetivo: (a) dominio DSL, (b) dominios EGF1-EGF2, (c) dominios EGF3-EGF4 y (d) dominios EGF5-EGF6.

A diferencia del anticuerpo de referencia SC16.56, **los anticuerpos anti-DLL3 reivindicados se unen a los dominios EGF3-EGF4**. Además, los anticuerpos 7-I1-B y 2-C8-A se asignaron a la misma clase de epítomos, mientras que los anticuerpos 6-G23-F y 10-O18-A corresponden a 2 clases de epítomos separados (Ver el esquema de asignación de clases de epítomos del inventor a continuación). Estos resultados se pueden confirmar en los párrafos [0268] - [0269] de la descripción de la presente solicitud.



Aún más, en la descripción de la presente solicitud se demuestra que los anticuerpos anti-DLL3 reivindicados, **que se unen a los dominios EGF3-EGF4 de DLL3, exhibieron una actividad citotóxica comparable** a la del anticuerpo de referencia SC16.56 específico del dominio DSL, como se puede apreciar en la Tabla del Ejemplo 4 presentada a continuación:

	% de destrucción máxima de SC16 contra el FAB ZAP
6-G23-F (10 µg/ml)	94,0
7-I1-B (10 µg/ml)	97,0
10-O18-A (10 µg/ml)	88,0
2-C8-A (10 µg/ml)	89,0

Estos resultados demuestran que las composiciones relacionadas con inmunoglobulinas de la presente tecnología pueden administrar agentes terapéuticos a tumores que expresan DLL3 sobre su superficie celular. Por consiguiente, las composiciones relacionadas con inmunoglobulinas divulgadas en la presente invención son útiles para administrar agentes terapéuticos a células cancerosas positivas para DLL3.

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones son inventivas con respecto a **D2** ya que **D2** no enseña ni sugiere todos los elementos de las reivindicaciones modificadas y tampoco proporciona alguna motivación para obtener la materia reivindicada en la presente solicitud.

De acuerdo con lo anterior, es claro que **D2** no revela el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo con las características específicas reclamadas en la nueva reivindicación 1, por lo cual no entendemos cómo el examinador puede concluir que *“la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir metodologías mencionadas en D2, para la obtención de un anticuerpo anti-DLL3 como el del documento D2, para de esta manera llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia”*.

En vista de lo anterior, se puede evidenciar que el examinador jamás demostró **cómo** las enseñanzas de D2 **motivarían** a un versado en la materia al desarrollo del anticuerpo reivindicado de una forma **obvia y evidente**. El examinador simplemente concluyó la supuesta obviedad de la invención basado en la simple existencia de metodologías de generación de anticuerpos conocidas por el versado en la materia en este campo técnico. Sin embargo, no existe ninguna enseñanza en **D2** que hubiese llevado al experto en la materia a desarrollar las cadenas variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo reivindicado (reconocidas como novedosas por el examinador) y mucho menos anticipar que dichas secuencias tuvieran la actividad biológica como **la internalización mediante la unión a DLL3 y presentando una elevada afinidad de unión**, como se encuentra plenamente sustentado en la descripción. Por lo cual, **D2 solo o en combinación no logra anticipar el anticuerpo anti-DLL3 con las limitaciones anteriormente mencionadas y especificadas por la presente invención.**

En tercer lugar, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. **El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica**”* (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que como se demostró previamente, las **características esenciales** de la presente invención se encuentran

ausentes en **D2** y por tanto, el examinador debe demostrar con argumentos válidos, **por qué** un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de forma obvia basándose en las enseñanzas de **D2**.

Por otro lado, el Examinador sostiene que “La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D2, consiste en que el anticuerpo de la solicitud comprende un dominio de VH que comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 3, una CDR2 de SEQ ID NO: 4, una CDR3 de SEQ ID NO: 5 y/o un dominio VL que comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 8, una CDR2 de SEQ ID NO: 9 y una CDR3 de SEQ ID NO: 10”. Sin embargo, el Examinador afirma lo siguiente en el Oficio No 12312: “Sin embargo, el mismo documento D2 ya se refiere a metodologías para la generación de anticuerpo que se unen al antígeno DLL3 (Pág. 147, Ej. 6)”.

Frente a lo anterior, expresamos nuestro total desconcierto ya que, si el documento **D2 no revela específicamente el anticuerpo anti-DLL3 ni las CDRs específicas de los dominios V_H y V_L reclamadas**, cómo un experto en la materia hubiese llegado de forma obvia a la presente invención sólo porque D2 sugiere “metodologías para la generación de anticuerpo” y que puede “entenderse” que *obtendría* un anticuerpo anti-DLL3 de la presente invención, pero sin demostrar que es equivalente o similar a lo reivindicado en la presente invención?. No olvidemos que en un juicioso análisis de nivel inventivo debería existir un segundo documento que complementa las enseñanzas del arte previo más cercano de tal manera que un versado en la materia pueda llegar a la invención de forma obvia. Además, se esperaría que el segundo documento del arte previo, en este caso el mismo documento **D2**, le sugiriera al versado en la materia el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo con las CDRs específicas de los dominios V_H y V_L y de esta forma concluir la falta de obviedad de la invención. Sin embargo, dado que en ninguna parte del documento D2 se revela específicamente el anticuerpo anti-DLL3 ni las CDRs específicas de los dominios V_H y V_L, es claro que un versado en la materia jamás **habría llegado de forma obvia a la invención tal como se reclama en la reivindicación 1**.

De acuerdo con lo anterior, no podemos entender **cómo** el examinador puede llegar a la conclusión que “En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir metodologías mencionadas en D2, para la obtención de un anticuerpo anti-DLL3 como el del documento D2, para de esta manera llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia”, sin demostrar las **modificaciones** que deberían llevarse a cabo y **cómo** un experto en la materia habría estado motivado a “utilizar” las metodologías divulgadas en D2 para obtener el anticuerpo anti-DLL3 actualmente

reclamado, cuando en ninguna parte de **D2** se establece que dicha modificación sería deseable realizarla en los anticuerpos descritos en **D2**.

De esta forma, me permito señalar que la sola similitud entre el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo reclamado y aquellos del arte previo (*si es que la hay*) es **insuficiente** para determinar o concluir una supuesta falta de nivel inventivo y consideramos entonces que en un juicioso análisis de nivel inventivo **debió haber alguna razón o motivación** que hubiese llevado a un experto en la técnica a **modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada de forma obvia**. Hacemos énfasis también en que el examinador no ha proporcionado ninguna evidencia o razón válida por la cual un experto en la técnica se habría sentido **motivado** a realizar las *modificaciones* necesarias a los anticuerpos de la técnica anterior para llegar de forma obvia a la presente invención.

Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada, lo cual no sucede en este caso. Por lo cual, la materia reivindicada en la nueva reivindicación **1** difiere de gran manera con aquella divulgada en el arte previo y, por tanto, es inventiva a la luz de las enseñanzas de **D2**.

En este sentido, consideramos que el examinador simplemente trató de armar un rompecabezas tomando o seleccionando partes de los anticuerpos del arte previo para concluir la obviedad de la presente invención, pero jamás demostró las razones por las cuales el experto en la materia habría estado motivado a llevar a cabo las “modificaciones” como las propuestas por el examinador y más aun desconociendo el anticuerpo anti-DLL3 y sus secuencias específicas de los dominios V_H y V_L importantes en **D2** que eran relevantes para la obtención de un anticuerpo anti-DLL3. Por lo tanto, podemos concluir que la reivindicación **1** es inventiva a la luz de las enseñanzas del documento **D2** citado como arte previo.

De lo anterior, se puede establecer que **D2** no puede considerarse como el documento más cercano a la presente invención ya que falla en divulgar el anticuerpo anti-DLL3 y sus secuencias específicas de los dominios V_H y V_L como se reclama en la reivindicación 1, lo que demuestra que los anticuerpos de **D2** corresponden a anticuerpos **completamente diferentes** al anticuerpo anti-DLL3 reivindicado en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos **cómo** un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D2**, tomado solo o en combinación,

debido a que dicho documento no divulga las características esenciales de la presente invención y mucho menos los efectos asociados al anticuerpo anti-DLL3 reivindicado en la presente solicitud.

En este sentido, y como se evidencia del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona versada en la materia podría llegar al anticuerpo anti-DLL3 reivindicado en la presente invención, sería al realizar *un análisis en retrospectiva* partiendo de la misma invención aquí reclamada, y así realizar las modificaciones indicadas por el examinador, pero ignora completamente las diferencias entre **D2** y el anticuerpo anti-DLL3 actualmente reclamado en la presente solicitud, así como los efectos asociados al mismo.

En vista de lo anterior, y considerando el siguiente extracto del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad relativo al “análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight” que indica: “... *El examinador de patentes debería evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo. Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante (...)*” (*subrayado fuera de texto*), y del análisis realizado al Oficio No. 12312, es posible señalar que no se proporciona ninguna evidencia que demuestre que el experto en la materia seleccionaría (no que *podría* seleccionar, sino que seleccionaría) específicamente las CDRs específicas de los dominios V_H y V_L del anticuerpo anti-DLL3 de **D2**, para llegar a la materia tal como se reclama en el capítulo reivindicatorio adjunto al presente documento. De hecho, lo máximo que podría derivarse del análisis realizado por el examinador sería que el documento **D2** habría sugerido moduladores de DLL3, incluyendo anticuerpos y derivados de los mismos, para tratar desordenes proliferativos, no obstante, las particularidades de la presente invención seguirían estando fuera del alcance de la divulgación de dicho documento.

Al respecto es importante resaltar que, más que indicar que el documento del arte previo podría sugerir los anticuerpos reclamados, la función del examinador es demostrar que un experto en la materia seleccionaría las secuencias específicas de los dominios V_H y V_L del anticuerpo como el reclamado actualmente, es decir, el análisis debería exponer **cómo** el experto en el campo técnico habría llegado a la materia reclamada a partir de las enseñanzas de ese documento, lo cual no ocurre en el presente caso.

Visto lo anterior queda claro que las enseñanzas de **D2**, solo o en combinación, son insuficientes para anticipar todas las características técnicas de la materia reclamada. De esta manera, la única razón para considerar que la materia reclamada y sus efectos es obvia a la luz de dicho documento, es que el examinador conoce de antemano la invención, lo cual lo lleva a seleccionar las partes de **D2** que se relacionan con la invención reclamada para concluir de forma equivocada que un experto en la materia habría llegado de forma obvia a los anticuerpos anti-DLL3 reivindicados. Por lo tanto, respetuosamente me permito señalar que el análisis realizado es retrospectivo.

Finalmente, el hecho de que un experto en la materia pueda modificar las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia modificaría el anticuerpo anti-DLL3 reivindicado con la expectativa de alguna mejora o ventaja, ya que **D2** no sugiere las características concretas a modificar, ni mucho menos los efectos que éstas tendrían.

Por otro lado, claramente ha sido reconocida la novedad al anticuerpo reivindicado ya que corresponde a un nuevo anticuerpo definido con una combinación específica de V_H y V_L , el cual resuelve un problema técnico como es el suministro de un anticuerpo anti-DLL3 que exhibe una **mejora significativa e inesperada en la actividad biológica como la internalización mediante la unión a DLL3 y presentando una elevada afinidad de unión**, y que, como se ha demostrado a lo largo de este memorial se encuentra **completamente ausente** en **D2**.

En consecuencia, no es posible prever los anticuerpos de esta solicitud con sus características esenciales, a partir de la lectura del arte anterior citado, ya que *las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención y que además se encuentra soportado por los datos de la memoria descriptiva.*

Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos, sus efectos técnicos frente al arte previo citado.

Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar "posible de alcanzar", debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada

del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz del documento citado, pues siguiendo las enseñanzas de **D2**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase los efectos que reviste y que se han discutido anteriormente.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, implica una actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

8. Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), en donde
 - (a) la V_H comprende una secuencia CDR1 de V_H de SEQ ID NO: 3, una secuencia CDR2 de V_H de SEQ ID NO: 4, y una secuencia CDR3 de V_H de SEQ ID NO: 5
y
 - (b) la V_L comprende una secuencia CDR1 de V_L de SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR2 de V_L de SEQ ID NO: 9, y una secuencia CDR3 de V_L de SEQ ID NO: 10.
2. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde la V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y la V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7.
3. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) de SEQ ID NO: 7.
4. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) de SEQ ID NO: 2.
5. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende un dominio Fc de un isotipo seleccionado del grupo que consiste de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD e IgE.
6. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en Fab, F(ab')₂, Fab', scF_v y F_v.
7. El anticuerpo anti-DLL3 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo biespecífico.
8. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítipo presente en un polipéptido DLL3 de mamífero.

9. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 8, en donde el epítipo es un epítipo conformacional o un epítipo no conformacional.
10. El anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 8 o 9, en donde el polipéptido DLL3 de mamífero tiene una secuencia de aminoácidos que comprende los restos de aminoácidos 27-492 de la SEQ ID NO: 50 o la SEQ ID NO: 51.
11. Una composición que comprende el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un ácido nucleico recombinante que codifica el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
13. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 12, que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de: la SEQ ID NO: 1, y la SEQ ID NO: 6.
14. Una célula hospedadora o vector que comprende el ácido nucleico recombinante de la reivindicación 12 o la reivindicación 13.
15. Un método para detectar los niveles de la proteína DLL3 in vitro en una muestra biológica que comprende:

poner en contacto la muestra biológica in vitro con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se conjugan con un marcador detectable; y

detectar la señal generada por el marcador detectable en la muestra biológica.