

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. 205 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 9 de enero de 2025.

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 ha eliminado la antigua reivindicación 13 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 la reivindicación 12 incluyendo las características de la antigua reivindicación 13 para especificar las SEQ ID NOs del ácido nucleico recombinante reivindicado en la presente solicitud y así superar la objeción del examinador.

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. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

En cuanto a que la reivindicación 12 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque se refiere a un ácido nucleico recombinante “*que codifica el anticuerpo (...)*” el cual es un resultado a alcanzar que abarcaría secuencias de ácidos nucleicos no exploradas ni contempladas por el solicitante, me permito manifestar mi desacuerdo con dicha objeción ya que considerando las disposiciones que sobre el tema contempla la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en donde se señala lo siguiente:

“Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar

Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características técnicas esenciales, estructurales o estructurales/funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación, incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

*El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. **Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención**” (subrayado y negrilla fuera de texto).*

De acuerdo con lo anterior, es claro que incluir un resultado a alcanzar en una reivindicación es permitido **siempre que se acompañe de las características técnicas que definen la**

invención tal como sucede en el presente caso en donde **el anticuerpo reivindicado** se define en las reivindicaciones previas 1 a 10, las cuales permiten diferenciar la materia reivindicada.

Sin embargo, y con el fin de acelerar el proceso, se ha modificado la reivindicación 12 incluyendo la limitación *“en donde el ácido nucleico recombinante comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 1 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 6”* de la antigua reivindicación 13. Por lo tanto, se supera dicha objeción y se solicita sea retirada.

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.

3. 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 (...) Toda vez que, la solicitud se reclama un ácido nucleico recombinante que codifica el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo anti-DLL3. Sin embargo, la solicitud no ha explorado el sinnúmero de secuencias de nucleótidos que, se encontrarían dentro del alcance de la materia tal como se reclama. En este punto, se aclara que el ácido nucleico explorado y para el que se relaciona suficiencia se relaciona con un anticuerpo anti-DLL3, en donde la VH consiste en la SEQ ID NO: 1 y la VL consiste en la SEQ ID NO: 6”*.

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 incluyendo la limitación *“en donde el ácido nucleico recombinante comprende la secuencia VH de SEQ ID NO: 1 y la secuencia VL de SEQ ID NO: 6”* en la reivindicación 12, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

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.

4. Nivel Inventivo

Con referencia al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones **1 a 15** carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento **D2 y D3**.

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 de los documentos del arte previo citado en el Oficio Técnico No. 205, como se presenta a continuación.

En primer lugar, me permito aclarar que la reivindicación 1 reclama un anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene unas secuencias CDR requeridas específicamente, las cuales no son enseñadas ni sugeridas en **D2** ni **D3**. Además, los documentos citados tampoco revelan ni sugieren anticuerpos anti-DLL3 que tengan las secuencias V_H y V_L, especificadas en la reivindicación original 3. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones se refieren a anticuerpos anti-DLL3 **estructuralmente diferentes** de los divulgados en **D2 y D3**.

En segundo lugar, no hay ninguna enseñanza ni sugerencia en **D2** ni en **D3** que guíe al experto en la materia a *modificar* las secuencias de partida de los anticuerpos anti-DLL3 divulgados en dichos documentos para llegar a las secuencias de anticuerpos reivindicadas en la presente solicitud. Tampoco hay ninguna sugerencia de que las secuencias de anticuerpos reclamadas se unirían específicamente a DLL-3, como se describe en la presente solicitud.

Adicionalmente, me permito señalar que el examinador malinterpreta la importancia de los datos de actividad internalizante de los anticuerpos anti-DLL3 reivindicados en relación con el anticuerpo anti-DLL3 de referencia ya que como se indicó en la respuesta previamente presentada, el anticuerpo anti-DLL3 de referencia utilizado en los experimentos comparativos de internalización es rovalpituzumab, que corresponde al anticuerpo SC16.56 divulgado tanto en **D2** como en **D3**, y como se describe en la Figura 14A de **D2**, la cual se presenta a continuación, el anticuerpo SC16.56 se une específicamente a la región N-terminal/DSL de DLL3.

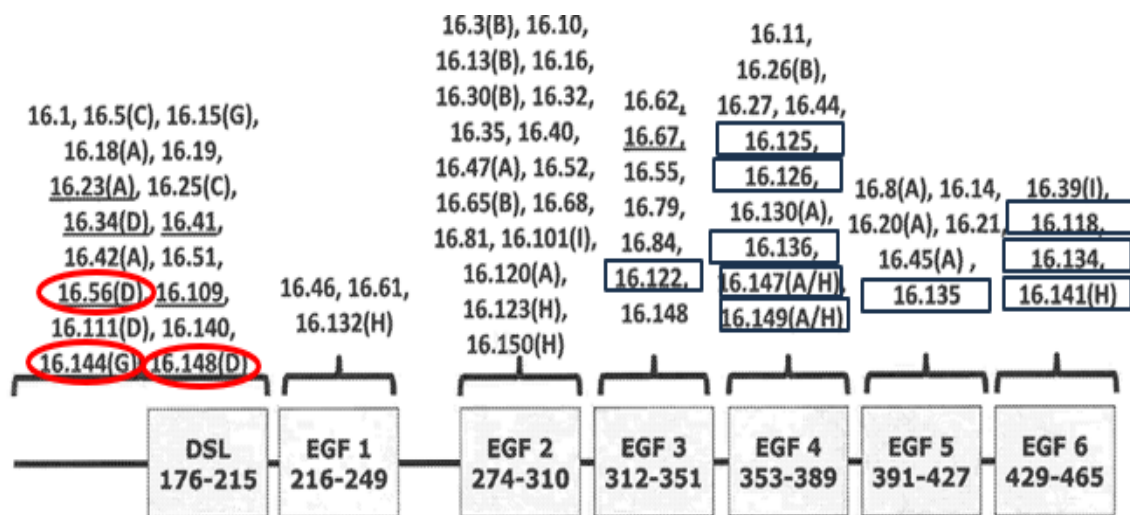


Fig. 14A de D2

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 (por ejemplo, los clones 16.144 y 16.148 (presentados a continuación en **óvalos rojos**) exhiben una viabilidad del ~65% a concentraciones tan bajas como 25 pM) fueron notablemente eficaces en la eliminación de células cancerosas que expresan DLL3 mediante la administración e internalización de cargas útiles citotóxicas.

Asimismo, **D2** demuestra específicamente que la actividad letal de los **anticuerpos anti-DLL3 dirigidos a los dominios EGF3-EGF6 fue significativamente menos eficaz a 25 pM** en comparación con los anticuerpos dirigidos al dominio N-terminal DSL **y con frecuencia eran equivalentes al control negativo IgG2b** (por ejemplo, los clones 16.118, 16.122, 16.125, 16.126, 16.134, 16.135, 16.136, 16.141, 16.147, 16.149, presentados a continuación por **rectángulos azules**)) (Ver FIG. 17A de **D2**).

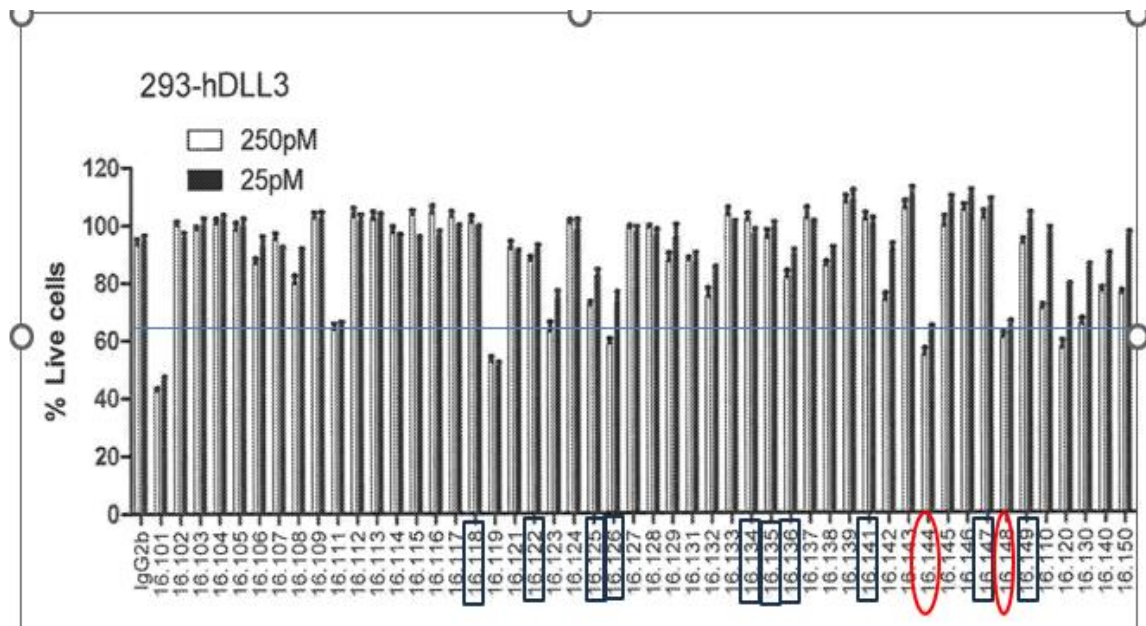


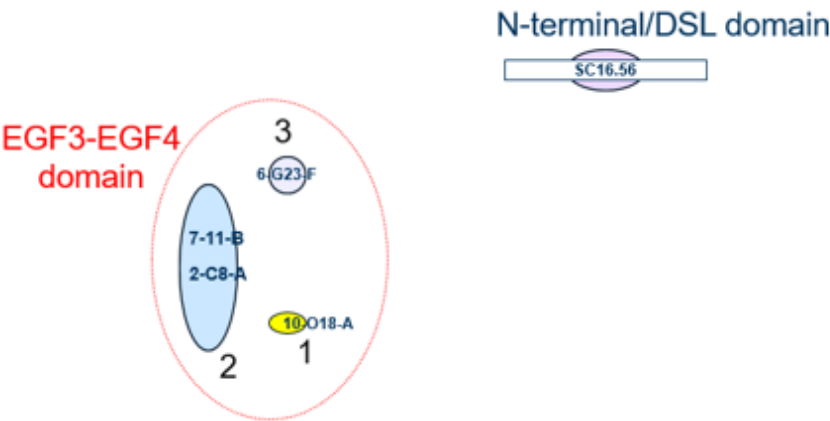
Fig. 17A de D2

Ahora bien, con respecto a **D3**, este documento sólo demuestra el uso de ADCs que se dirigen al dominio DSL (por ejemplo, el SC16.56) para eliminar células de melanoma mediante la administración de cargas útiles citotóxicas (Ver Ejemplos 10-11 y 16 de **D3**). Por lo cual, al combinar los documentos **D2** y **D3**, estos no motivan 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 a dosis bajas (por ejemplo, 25 pM) en relación con los anticuerpos anti-DLL3 dirigidos al dominio DSL. Aún más, **D2** y **D3** tampoco proporcionan al experto en la materia una razón para esperar que los anticuerpos anti-DLL3 que se unen específicamente a los dominios EGF3-EGF6 C-terminales de DLL3 posean ventajas terapéuticas comparables/equivalentes a los anticuerpos anti-DLL3 dirigidos al dominio DSL.

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 epítipos 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 cuatro 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 epítopos, mientras que los anticuerpos 6-G23-F y 10-O18-A corresponden a 2 clases de epítopos separados (Ver el esquema de asignación de clases de epítopos del inventor a continuación). Estos resultados se pueden confirmar en los párrafos [0268] - [0269] de la descripción de la presente solicitud.



Aún más, los anticuerpos reivindicados en la presente solicitud representan una nueva clase de **anticuerpos anti-DLL3 que no se dirigen al dominio DSL** y que **en realidad exhiben propiedades funcionales, por ejemplo, actividad citotóxica, que son comparables** a las 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 y D3** ya que la combinación de las enseñanzas de **D2 y D3** no revelan ni sugieren todos los elementos de las nuevas reivindicaciones y tampoco proporcionan alguna motivación para obtener la materia reivindicada en la presente solicitud con una expectativa razonable de éxito como lo establece el examinador.

De acuerdo con lo anterior, es claro que **D3** no revela el anticuerpo anti-DLL3 o fragmento de unión a antígeno del mismo con las características específicas reclamadas en la 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 para la obtención de anticuerpos anti-DLL3 con capacidad para la internalizarse y mediar la liberación de agentes citotóxicos en células tumorales, como en el D3 en el anticuerpo de 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 **D3 motivarían** a un versado en la materia para modificar el anticuerpo de **D2** y llegar 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 para la obtención de anticuerpos conocidas por el versado en la materia en este campo técnico. Sin embargo, no existe ninguna enseñanza en **D2 ni en D3** 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 y D3 solos o en combinación no logran 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 D3** 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 y D3**.

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 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 205: “Por otra parte, el documento D2, enseña anticuerpos anti-DLL3 relacionados como SC16.34 y SC16.15, en donde SC16.15 demostró una destrucción eficiente de tumor de ovario con un EC50 en rango subpicomolar (p.ej., 0.14 pM) y un perfil de destrucción mostrado por SC16.34 (p. ej., 5.7 pM)” y “Sin embargo, metodologías para: (i) generar anticuerpos murinos, quiméricos y humanizados anti-DLL3, (ii) la caracterización estructural de dichos anticuerpos y (iii) la caracterización de las propiedades de unión a DLL3 y (iv) el mapeo de epítomos de anti-DLL3 (Pág. 101, Ejs. 5-9) ya se encuentra divulgada en el documento D3, que se refiere a un anticuerpo anti-DLL3 que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (VH) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (VL) que comprende una VH de SEQ ID NO: 175 comprende una secuencia de CDR1, una secuencia de CDR2 y una secuencia de CDR3 y una VL de SEQ ID NO: 173 comprende una secuencia de CDR1, una secuencia de CDR2 y una secuencia de CDR3 (Pág. 3, Líneas [13-17]) y en donde este documento ya se refiere a anticuerpos anti-DLL3 conjugados con fármacos que enseñan una mayor potencia en la reducción de células tumorales, demostrando la capacidad de los anticuerpos anti-DLL3 conjugados para mediar la internalización del anticuerpo anti-DLL3 y su habilidad en la liberación de agentes citotóxicos para células tumorales en ensayos in vitro (Pág. 122, Ej. 16, Fig. 11A)”.

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 “enseña anticuerpos anti-DLL3 relacionados**

como SC16.34 y SC16.15, en donde SC16.15 demostró una destrucción eficiente de tumor de ovario con un EC50 en rango subpicomolar” 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 complemente 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 documento **D3**, 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 D3 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.**

Además, si bien es cierto que en el arte previo se conocen las metodologías para generar anticuerpos, esto no hace obvio ni evidente el desarrollo del anticuerpo reivindicado ya que el examinador no está demostrando de ninguna manera como el arte previo **D2 y D3** guiaba al versado en la materia al anticuerpo reivindicado de forma obvia. Esto sería equivalente a decir que en el estado de la técnica existen metodologías para la modificación estructural de compuestos de síntesis química y que por esta sola razón cualquier modificación estructural sobre una molécula conocida sería obvia y evidente. En otras palabras, el examinador concluye la obviedad de la presente invención en vista de la simple existencia de metodologías conocidas para la modificación de secuencias de aminoácidos, pero nunca demuestra **por qué** razón un versado en la materia habría llegado a la combinación específica de secuencias **en vista de las enseñanzas de D2 y D3**. Lo que el examinador debería demostrar es que a partir de las enseñanzas de **D2 y D3** un versado en la materia habría llegado de forma obvia y evidente a la combinación altamente específica de secuencias de aminoácidos tal como lo establece el instructivo de patentabilidad en el siguiente extracto:

***“El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna”.** (negrilla y subrayado fuera de texto).*

En vista de las anteriores enseñanzas del instructivo de patentabilidad, es claro que el examinador debió basarse únicamente en las enseñanzas del arte previo para probar la supuesta falta de nivel inventivo y demostrar **cómo** las enseñanzas de **D2** y **D3** **inducían** al versado en la materia a desarrollar la invención de forma obvia y evidente.

Por esta razón, cuando el examinador establece que “En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir metodologías para la obtención de anticuerpos anti-DLL3 con capacidad para la internalizarse y mediar la liberación de agentes citotóxicos en células tumorales, como en el D3 en el anticuerpo de D2, para de esta manera llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia” consideramos que es un análisis de nivel inventivo débil e incorrecto ya que basa la obviedad del anticuerpo reivindicado en la existencia de metodologías conocidas de modificación de cadenas de anticuerpos mas no en las enseñanzas propias del arte previo **D2** y **D3**. Si esta aproximación en el estudio de nivel inventivo fuera correcta entonces ningún anticuerpo sería patentable ya que todo se reduciría a que en el estado de la técnica ya existen metodologías para la modificación de anticuerpos o metodologías para mejorar la afinidad de estos. Por esta razón, insistimos en que su despacho debió demostrar la falta de nivel inventivo en vista de las enseñanzas propias de los documentos **D2** y **D3** demostrando **como** un versado en la materia habría estado **inducido** a llegar de forma obvia al anticuerpo reivindicado y más aún cuando su propio despacho reconoce que existen diferencias entre la invención y el arte previo **D2**. Por tal razón, se esperaría que el documento **D3** citado por su despacho *supliera* las diferencia de **D2** frente a la invención. Sin embargo, esto no ocurrió en el análisis de nivel inventivo puesto que el examinador no demostró que **D3** curara las diferencias de **D2** frente a la invención y en especial las secuencias de aminoácidos reivindicadas. Además, creemos que “*incluir metodologías en el anticuerpo (...)*” no sería la expresión adecuada sino más bien “*aplicar metodologías en el anticuerpo (...)*”.

Adicionalmente, es claro que en un correcto análisis de nivel inventivo debe evaluarse si una invención **resulta obvia** o no en vista de las enseñanzas del arte previo y este es el principal estándar bajo el cual debe evaluarse el nivel inventivo de una invención. Por lo tanto, dado que **D2** y **D3** no revelan ni sugieren los anticuerpos reivindicados, un experto en la materia jamás habría llegado **de forma obvia** a la presente invención. Hasta aquí, este debió haber sido el estándar utilizado en el examen de nivel inventivo de la invención y el cual correspondía a **determinar la obviedad o no** de la invención reivindicada en vista de las enseñanzas propias del arte previo **D2** y **D3**.

De acuerdo con lo anterior, no podemos entender **cómo** el examinador puede llegar a la conclusión presentada en el Oficio que se contesta, sin demostrar las **modificaciones** que deberían llevarse a cabo y **cómo** un experto en la materia habría estado motivado a “*incluirlas*” las metodologías divulgadas en **D3** en los anticuerpos descritos en **D2**, para obtener el anticuerpo anti-DLL3 actualmente reclamado.

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.

En este orden de ideas, la combinación de enseñanzas de **D2** y **D3** no revelan ni sugieren la combinación específica de V_H y V_L de los anticuerpos o fragmento de unión a antígeno reivindicados porque no habría ninguna razón ni motivación para realizar las modificaciones específicas a cualquier anticuerpo en **D2** o **D3** necesarias para lograr desarrollar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de las reivindicaciones modificadas **en vista de las innumerables y potenciales** modificaciones que estaban disponibles para los expertos en la materia en el momento en que la solicitud fue presentada y además por **la falta de orientación específica en dicho arte previo sobre la combinación específica de V_H y V_L de los anticuerpos reivindicados**.

Además, consideramos que tampoco habría habido una expectativa razonable de éxito de que la modificación de los anticuerpos de **D2** tendría, de hecho, la obtención de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo dirigidos a los dominios EGF3-EGF6 C-terminales con una actividad biológica como la internalización/eliminación de carga útil citotóxica no destacables a dosis bajas. Como tal, un experto en la técnica no habría llegado a los anticuerpos reivindicados basándose en las enseñanzas de **D2** o **D3** y, por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones modificadas de esta solicitud implica una actividad inventiva sobre el arte previo citado **D2** y **D3**.

Considerando lo anterior, el examinador falla en explicar **por qué** la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir metodologías para la obtención de anticuerpos anti-DLL3 con capacidad para internalizarse y mediar la liberación de agentes citotóxicos en células tumorales, como en el D3 en el anticuerpo de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

En primer lugar, **D2** y **D3** deberían indicarle al versado en la materia **qué tipo de modificaciones y sobre qué parte** de los anticuerpos allí descritos se deberían llevar a cabo dichas modificaciones de entre las muchas posibilidades descritas en dichos documentos. Tal como lo establece el examinador, la diferencia entre la invención definida en 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 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, para concluir que hay obviedad en la invención reclamada, **D3** debería sugerir los anticuerpos con la combinación específica de V_H y V_L reivindicada, y no simplemente concluir que *metodologías para: (i) generar anticuerpos murinos, quiméricos y humanizados anti-DLL3, (ii) la caracterización estructural de dichos anticuerpos y (iii) la caracterización de las propiedades de unión a DLL3 y (iv) el mapeo de epítomos de anti-DLL3* (Pág. 101, Ejs. 5-9) ya se encuentra divulgada en el documento D3, que se refiere a un anticuerpo anti-DLL3 que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) y un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que comprende una V_H de SEQ ID NO: 175 comprende una secuencia de CDR1, una secuencia de CDR2 y una secuencia de CDR3 y una V_L de SEQ ID NO: 173 comprende una secuencia de CDR1, una secuencia de CDR2 y una secuencia de CDR3 (Pág. 3, Líneas [13-17]) y en donde este documento ya se refiere a anticuerpos anti-DLL3 conjugados con fármacos que enseñan una mayor potencia en la reducción de células tumorales, demostrando la capacidad de los anticuerpos anti-DLL3 conjugados para mediar la internalización del anticuerpo anti-DLL3 y su habilidad en la liberación de agentes citotóxicos para células tumorales en ensayos *in vitro* (Pág. 122, Ej. 16, Fig. 11A), tal como erróneamente lo asume el examinador en el análisis de nivel inventivo del Oficio No. 205.

En este sentido, para concluir la obviedad de una invención, el arte previo debe indicarle al versado en la materia como desarrollar los anticuerpos reivindicados de forma obvia sin que se hubiera requerido actividad inventiva. Por lo tanto, no es cierto la posición del examinador de que con solo divulgar *“metodologías para: (i) generar anticuerpos murinos, quiméricos y humanizados anti-DLL3, (ii) la caracterización estructural de dichos anticuerpos y (iii) la caracterización de las propiedades de unión a DLL3 y (iv) el mapeo de epítomos de anti-*

DLL3 (Pág. 101, Ejs. 5-9)” se obtenga el anticuerpo como el reivindicado actualmente ya que a lo largo de este memorial se ha demostrado que existen secuencias en los anticuerpos en **D2** y **D3** que son necesarias para la obtención de los anticuerpos allí descritos y además también se demostró que la combinación específica de V_H y V_L del anticuerpo ahora reivindicado se encuentra **completamente ausente** en **D2** y **D3**.

En este orden de ideas, la Guía de la SIC establece que en la etapa de evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia se debe hacer el siguiente ejercicio “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma estipulada por la solicitud”.

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 y no otras **que lo lleven con certeza** a la materia reclamada.

En segundo lugar, en ninguna parte de los documentos **D2** o **D3** se revela de manera específica el anticuerpo reivindicado y por lo tanto un versado en la materia **no habría utilizado** sus enseñanzas para llegar al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo ahora reclamado. Lo que hace el examinador es simplemente “armar un anticuerpo” basado en la similitud de anticuerpos del arte previo para concluir la obviedad de la presente invención, pero falla completamente en demostrar **cual era la motivación** que tenía un experto en la materia para realizar las modificaciones que el examinador propone y concluye en el Oficio que se contesta **a partir de las enseñanzas mismas de D2 y D3**.

En tercer lugar, esperar que un experto en la materia hubiese llevado a cabo múltiples experimentos evaluando **todos los posibles anticuerpos** que existen en **D2** y **D3** sin una enseñanza específica que lo hubiera llevado a la combinación específica de V_H y V_L del anticuerpo ahora reivindicado no sustenta de ninguna manera una expectativa de éxito para llegar de manera obvia al anticuerpo reclamado. En este sentido, el experto en la materia se habría enfrentado a un número infinito de posibilidades de modificaciones de los anticuerpos de **D2** y **D3** y no específicamente al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo reclamado actualmente.

Deseamos resaltar también que, de acuerdo al instructivo de patentabilidad, *“uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente”*. Es claro entonces que a partir de las múltiples y potenciales modificaciones a los anticuerpos a partir de **D2 y D3**, la probabilidad razonable de éxito de llegar de forma obvia a la combinación específica de V_H y V_L del anticuerpo ahora reclamado por un versado en la materia habría sido mínima.

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 con una actividad biológica como la internalización/eliminación de carga útil citotóxica no destacables a dosis bajas, y que, como se ha demostrado a lo largo de este memorial se encuentra **completamente ausente** en **D2 y D3**.

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 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, la cual en el ámbito técnico de la presente solicitud es imprescindible y esencial al momento del desarrollo del anticuerpo reclamado.

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 de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D2 y D3**, 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.

De acuerdo con 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.

5. Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial de modificaciones

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 epítopo 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 epítopo es un epítopo conformacional o un epítopo 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, en donde el ácido nucleico recombinante comprende la secuencia V_H de SEQ ID NO: 1 y la secuencia V_L de SEQ ID NO: 6.

13. Una célula hospedadora o vector que comprende el ácido nucleico recombinante de la reivindicación 12.

14. 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.