



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-34944

TITULO: RECONOCIMIENTO DIRIGIDO DE LA VASCULATURA TUMORAL
USANDO EL ANTICUERPO L19 CONTRA ED-B DE FIBRONECTINA
MARCADO RADIOACTIVAMENTE

CIP: A61K 51/10, 51/02, A61K 39/395, 39/44, A61P 35/00

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Y PHILOGEN S.P.A.

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13342, Berlín Alemania y La lizza 7, 53100
Siena Italia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, Abril 7 de 2006

P2006/000044

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIASUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Tel: 08-034944-00000-0000 Fax: 008-04-10 18:48:48
Luz 2020 NUECREACIONES
No 11 PATENTEMI Eno 379 FASENACIONALI
Luz 411 PRESENTACION Folios: 23FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
y PHILLOGEN S.P.A.
Dirección: Mühlentrasse 178, 13342, Berlin
Alemania y La Lizza 7, 53100 Sien, Italia
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANIA e ITALIANA
Lugar de Constitución: ALEMANIA e ITALIA

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Teléfono: Fax: E mail:

Número

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79,376,996 B6
TP 135,799INVENTOR (55)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009733 Fecha Septiembre 1, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/023318 Fecha Marzo 17, 2005

Título (54) RECONOCIMIENTO DIRECTO DE LA VASCULATURA TUMORAL
USANDO EL ANTICUERPO L19 CONTRA E0-B DE FIBRONECTINA MARCADO
RADIOATIVAMENTE.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/12, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

Septiembre 10, 2003

03255633.4

US

Septiembre 10, 2003

60/501.881

Comprobante de pago No. 04-25.005

Fecha Abril 4, 2006

12 Solicito la renovación de la patente,

NOMBRE: J. IAN FARRER

FIRMA: [Signature]

C.C. 115.7.99

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Tel: 08-034944-00000-0000 Fax: 2008-04-10 18:48:48
 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Ed: 11 PATENTEMII Edo 379 FASENACIONALII
 Calle 444 BARRIO SAN JUAN

NIT : 900176807-2

OFICIAL DE CAJA : 04 - 26.005
 FECH : ABRIL 4 DE 2006

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGH	NACION	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Ur. PAGO
CLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156209	04/04/2006	7.609,000.00

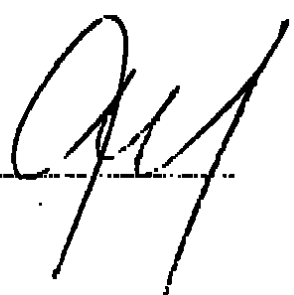
*** CONCEPTO ***

CANT	IDENTIFICAD	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SUM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

OFICIN DE CAJA APERTURA AL ESPEDIENTE No. _____



4

1

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PGT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 17 de marzo de 2006 (17.03.2006)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2005/023318 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 81/10, A61P 35/00**
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2004/009733**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 1 de septiembre de 2004 (01.09.2004)**
 (25) **Idioma de la presentación: Inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: Inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 03255633.4 del 10 de septiembre 2003 (10.09.2003) EP
 60/601,881 del 10 de septiembre 2003 (10.09.2003) US
 (71) **Solicitantes (para todos los estados designados con excepción de US): PHILOGEN S.P.A. [IT/IT]; La Lizza 7, I-53100 Siena (IT). SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Mollerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).**
 (72) **Inventores; y**
 (75) **Inventores/solicitantes (solamente US): BORSI, Laura [IT/IT]; Laboratory of Cell Biology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 Genova (IT). CARNEMOLLA, Barbara [IT/IT]; Laboratory of Cell Biology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 Genova (IT). BALZA, Enrica [IT/IT]; Laboratory of Cell Biology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 Genova (IT). CASTELLANI, Patrizia [IT/IT]; Laboratory of Cell Biology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 Genova (IT). ZARDI, Luciano [IT/IT]; Laboratory of Cell Biology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 Genova (IT). FRIEBE, Matthias [DE/DE]; Rauschstrasse 8, 13508 Berlin (DE). HILGER, Christoph-Stephan [DE/DE]; Langenauer Weg 24, 13503 Berlin (DE).**
 (74) **Agentes: WALTON, Seán et. al.; Mewburn Ellis LLP, York House, 23 Kingway, London Greater London WC2B 6HP (GB).**
 (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
 (84) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

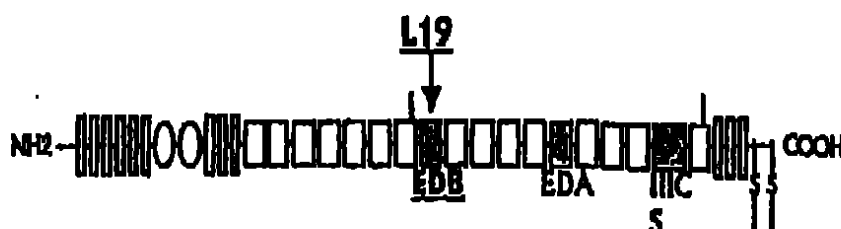
Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del plazo previsto para modificar las reivindicaciones; la publicación se reiterará en caso de modificaciones

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations”) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: RECONOCIMIENTO DIRIGIDO DE LA VASCULATURA TUMORAL USANDO EL ANTICUERPO L19 CONTRA ED-B DE FIBRONECTINA MARCADO RADIOACTIVAMENTE

(57) Resumen



Un elemento de unión específico que se une al ED-B humano, donde dicho elemento de unión específico está marcado con un isótopo seleccionado del grupo formado por ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I y ^{211}At y comprende un sitio de unión al antígeno que comprende un dominio de anticuerpo VH y un dominio de anticuerpo VL, donde el dominio de anticuerpo VH se selecciona del grupo formado por el dominio VL de L19 y un dominio VH que comprende una VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3, donde dicha VH CDR3 es la L19 VH CDR3 de la SEQ ID N.º 3, la VH CDR1 es opcionalmente la L19 VH CDR1 de la SEQ ID N.º 1 y la VH CDR2 es opcionalmente la L19 VH CDR2 de la SEQ ID N.º 2; y donde el dominio de anticuerpo VL se selecciona opcionalmente del grupo formado por el dominio VL de L19 y un dominio VL que comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, donde la VL CDR3 es la L19 VL CDR3 de la SEQ ID N.º 6, la VL CDR1 es opcionalmente la L19 VL CDR1 de la SEQ ID N.º 4 y la VL CDR2 es opcionalmente la L19 VL CDR2 de la SEQ ID N.º 5; donde las secuencias del dominio VH de L19 y el dominio VL de L19 se describen en Pini et al. (1998) J. Biol. Chem. 273: 21769-21776; donde el elemento de unión específico comprende una mini-inmunoglobulina que comprende dicho dominio de anticuerpo VH y un dominio de anticuerpo VL fusionado al $\text{N}_2\text{-CH}_4$ y dimerizado o comprende una molécula completa del anticuerpo IgG1; también los métodos y los usos que emplean dicho elemento de unión específico.

**RECONOCIMIENTO DIRIGIDO DE LA VASCULATURA TUMORAL USANDO EL
ANTICUERPO L19 CONTRA ED-B DE FIBRONECTINA MARCADO
RADIOATIVAMENTE**

La presente invención se relaciona con el reconocimiento dirigido [targeting] de la vasculatura tumoral usando moléculas de anticuerpo marcadas radioactivamente. En particular, la invención se relaciona con el uso de moléculas de anticuerpo que se unen a ED-B de fibronectina y que son de utilidad demostrada en el reconocimiento dirigido de tumores. En diferentes realizaciones de la presente invención, se emplean moléculas de anticuerpo en distintos formatos moleculares. En determinadas realizaciones las moléculas de anticuerpo comprenden IgG1 humana. En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo son mini-inmunoglobulinas, tal como las que son generadas por fusión de una molécula de anticuerpo scFv al dominio constante CH4 de una isoforma secretora de la IgE que contiene naturalmente una cisteína en su extremo COOH-terminal que forma un dímero ligado covalentemente. La velocidad de depuración de sangre, la estabilidad *in vivo* y otras propiedades ventajosas se emplean en los diferentes aspectos y realizaciones de la invención, por ejemplo en el reconocimiento dirigido de tumores. Se puede aprovechar el comportamiento diferente *in vivo* de las diferentes formas de las moléculas de anticuerpo

para diversos fines de diagnóstico y/o terapéutico, dependiendo de las necesidades clínicas y la enfermedad.

A pesar de su enorme potencial como agentes terapéuticos, los anticuerpos monoclonales (mAbs) de origen no humano no han tenido un buen desempeño en los ensayos clínicos como resultado de su inmunogenicidad (1 Shawlert et al., 1985 2 Miller et al., 1983), sus pobres propiedades farmacocinéticas (3 Hekimi et al., 1991; 4 Stephens et al., 1995) y su ineficacia para reclutar funciones efectoras (5 Riechmann et al., 1988; 6 Junghens et al., 1990). La perspectiva reciente de aislar fragmentos de anticuerpo humano a partir de bibliotecas de expresión en fagos (7 McCafferty et al., 1990; 8 Lowman et al., 1991; para revisiones sobre el tema véase 9 Nilsson et al., 2000 y 10 Winter et al., 1994) trasciende estos problemas, revitalizando los estudios y haciendo resurgir la esperanza de usar estos reactivos para tratar enfermedades importantes. Aún más, estas moléculas deberían servir como bloques de construcción ideales para nuevas herramientas de diagnóstico y terapéuticos (11 Reichert, 2001; 12 Huls et al., 1999). Aún más, estos anticuerpos pueden ser "madurados" para alcanzar afinidades en el rango picomolar (13 Pini et al., 1998), al menos deseable, si no necesario, para el uso clínico.

Las aplicaciones clínicas con los fragmentos de

anticuerpo humano para una administración selectiva para uso diagnóstico o como agentes terapéuticos requieren, no obstante, de blancos altamente específicos. En el caso de tumores, los blancos más populares son los antígenos de la superficie celular, que habitualmente no son abundantes ni estables. Sin embargo, durante el avance del tumor, el microambiente que rodea a las células tumorales sufre una extensa modificación que genera un "entorno tumoral" que representa un blanco para las terapias de tumores basadas en anticuerpos (14 Neri y Zardi, 1998). De hecho, el concepto que el microambiente tumoral alterado es en sí mismo un carcinógeno que puede ser reconocido y buscado como blanco está ganando cada vez más consenso. Las moléculas que pueden suministrar eficazmente agentes terapéuticos al microambiente tumoral representan entonces nuevas herramientas promisorias e importantes para la terapia del cáncer (15 Bissel, 2001 14 Neri y Zardi, 1998).

La fibronectina es un componente de la matriz extracelular (ECM) que se expresa ampliamente en diversos tejidos y fluidos corporales normales. Se pueden generar diferentes isoformas de FN mediante un procesamiento alternativo del pre-ARNm de la FN, un proceso que es modulado por citoquinas y el pH extracelular (16 Balza et al., 1988; 17 Carnemolla et al., 1989 18 Borsi et al., 1990; 19 Borsi et al., 1995). La repetición completa ED-B

tipo III, también conocido como la repetición B tipo extra III (EIIIA), puede estar incluido, u omitirse, por completo en la molécula de FN (20 Zardi et al., 1987). La ED-B está altamente conservada en las diferentes especies, con un 100% de homología en todos los mamíferos estudiados hasta el momento (humano, rata, ratón, perro) y un 96% de homología con un dominio similar en pollos. La isoforma FN que contiene ED-B (R-FN) no es detectable inmunohistoquímicamente en tejidos adultos normales, con la excepción de tejidos que están sufriendo una remodelación fisiológica (por ejemplo, endometrio y ovario) y durante la cicatrización de heridas (17 Carnemolla et al., 1989 21 French-Constant, et al., 1989). Por el contrario, su expresión en tumores y tejidos fetales es alta (17 Carnemolla et al., 1989). Aún más, se ha demostrado que R-FN es un marcador de la angiogénesis (22 Castellani et al., 1994) y que las células endoteliales que invaden los tejidos tumorales migran a lo largo de las fibras de la ECM que contienen R-FN (23 Tarli et al. 1999).

El reconocimiento dirigido selectivo de la vasculatura tumoral se describió usando un anticuerpo recombinante humano, el scFv(L19) (13 Pini et al., 98), específico de la isoforma R-FN (24 Carnemolla et al., 1996; 23 Tarli et al., 99; 25 Viti et al., 99; 26 Neri et al., 97; 27 Demartis et al., 2001). El anticuerpo se puede usar en enfoques de

REIVINDICACIONES:

1. Un elemento de unión específico que se une al ED-R humano, donde dicho elemento de unión específico está marcado con un isótopo seleccionado del grupo formado por ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I y ^{211}At y comprende un sitio de unión al antígeno que comprende un dominio de anticuerpo VH y un dominio de anticuerpo VL, donde dicho dominio de anticuerpo VH se selecciona del grupo formado por el dominio VH de L19 y un dominio VH que comprende una VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3, donde dicha VH CDR3 es la L19 VH CDR3 de la SEQ ID N°: 3, la VH CDR1 es opcionalmente la L19 VH CDR1 de la SEQ ID N°: 1 y la VH CDR2 es opcionalmente la L19 VH CDR2 de la SEQ ID N°: 2; y donde el dominio de anticuerpo VL se selecciona opcionalmente del grupo formado por el dominio VL de L19 y un dominio VL que comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, donde la VL CDR3 es la L19 VL CDR3 de la SEQ ID N°: 6, la VH CDR1 es opcionalmente la L19 VL CDR1 de la SEQ ID N°: 4 y la VL CDR2 es opcionalmente la L19 VL CDR2 de la SEQ ID N°: 5; donde las secuencias del dominio VH de L19 y del dominio VL de L19 se describen en Pini et al. (1998) J. Biol. Chem. 273: 21769-21776; donde el elemento de unión específico comprende una mini-inmunoglobulina que comprende dicho dominio de anticuerpo VH y el dominio de anticuerpo VL, fusionados a $\text{ss}_2\text{-CH4}$ y dimerizados o bien, comprende una molécula completa del anticuerpo IgG1.

2. El elemento de unión específico acorde con la reivindicación 1 que comprende un dominio de anticuerpo VH que comprende las CDR de VH con las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID N°: 1, SEQ ID N°: 2 y SEQ ID N°: 3, donde dicho elemento de unión específico compete por la unión a ED-B con un dominio de unión a ED-B de un anticuerpo que comprende el dominio VH de L19 y el dominio VL de L19.
3. El elemento de unión específico acorde con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2 que comprende el dominio VH de L19.
4. El elemento de unión específico acorde con la reivindicación 3 que comprende el dominio VL de L19.
5. El elemento de unión específico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es una mini-inmunoglobulina que comprende κ_2 -CH4.
6. El elemento de unión específico acorde con la reivindicación 5 donde el dominio de anticuerpo VH y el dominio de anticuerpo VL se encuentran dentro de una molécula de anticuerpo scFv fusionado a κ_2 -CH4.
7. El elemento de unión específico acorde con la reivindicación 6 donde la molécula de anticuerpo scFv está fusionado a κ_2 -CH4 a través de un péptido ligador.
8. El elemento de unión específico acorde con la reivindicación 7 donde la secuencia de aminoácidos de dicho péptido ligador es GGSG (SEQ ID N°: 7).

12

103

9. El elemento de unión específico de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 4 que comprende una molécula completa del anticuerpo IgG1.

10. El elemento de unión específico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el isótopo es ^{131}I .

11. Un método para producir un elemento de unión específico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dicho método comprende marcar un elemento de unión específico con un isótopo seleccionado del grupo formado por ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I y ^{211}At .

12. El método acorde con la reivindicación 11, donde dicha marcación comprende oxidar un halogenuro seleccionado del grupo formado por $^{76}\text{Br}^-$, $^{77}\text{Br}^-$, $^{123}\text{I}^-$, $^{124}\text{I}^-$, $^{131}\text{I}^-$ y $^{211}\text{At}^-$ en presencia del elemento de unión específico.

13. El método acorde con la reivindicación 11, donde dicha marcación comprende conjugar un vehículo de halógeno bi-funcional activado, que contiene un radioisótopo seleccionado del grupo formado por ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I y ^{211}At , con un residuo lisina o cisteína o con el extremo N terminal del elemento de unión específico.

14. El método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde dicho método comprende expresar el ácido nucleico que codifica el elemento de unión específico antes de la marcación.

15. El método acorde con la reivindicación 14, que comprende cultivar células huésped bajo condiciones que permitan producir el elemento de unión específico.

16. El método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que además comprende aislar y/o purificar el elemento de unión específico.

17. El método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, que además comprende formular el elemento de unión específico en una composición que incluya al menos un componente adicional.

18. El método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, que además comprende unir el elemento de unión específico a ED-B o a un Fragmento de ED-B.

19. Un método que comprende unir el elemento de unión específico que se une ED-B acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a ED-B o a un fragmento de ED-B.

20. El método acorde con la reivindicación 18 o con la reivindicación 19, donde dicha unión tiene lugar in vitro.

21. El método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, que comprende determinar la cantidad de unión del elemento de unión específico a ED-B o a un fragmento de ED-B.

22. Una composición que comprende un elemento de unión específico acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo

humano o de un animal mediante una terapia.

23. La composición acorde con la reivindicación 22, para su uso en un método de tratamiento de una lesión de angiogénesis patológica.

24. La composición acorde con la reivindicación 22, para su uso en un método de tratamiento de un tumor.

25. La composición acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un método de diagnóstico.

26. El uso de un elemento de unión específico acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la elaboración de un medicamento para tratar una lesión de angiogénesis patológica.

27. El uso de un elemento de unión específico acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la elaboración de un medicamento para tratar un tumor.

28. El uso de un elemento de unión específico acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la elaboración de un reactivo de diagnóstico.

Figura 1A

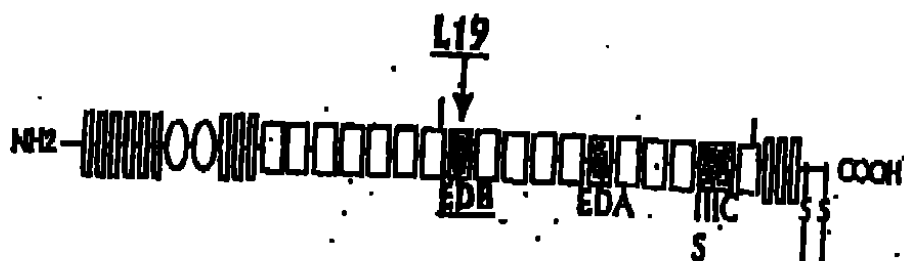


Figura 1B

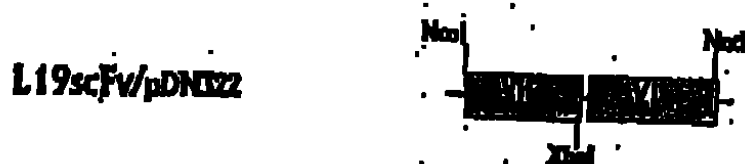


Figura 1C

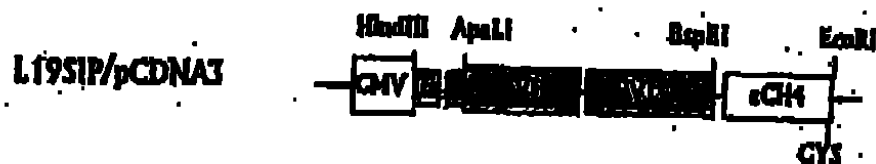


Figura 1D

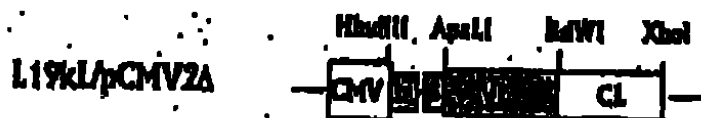
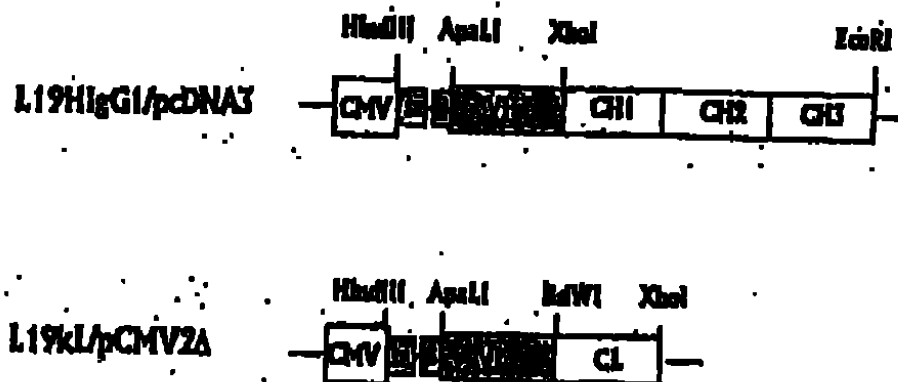
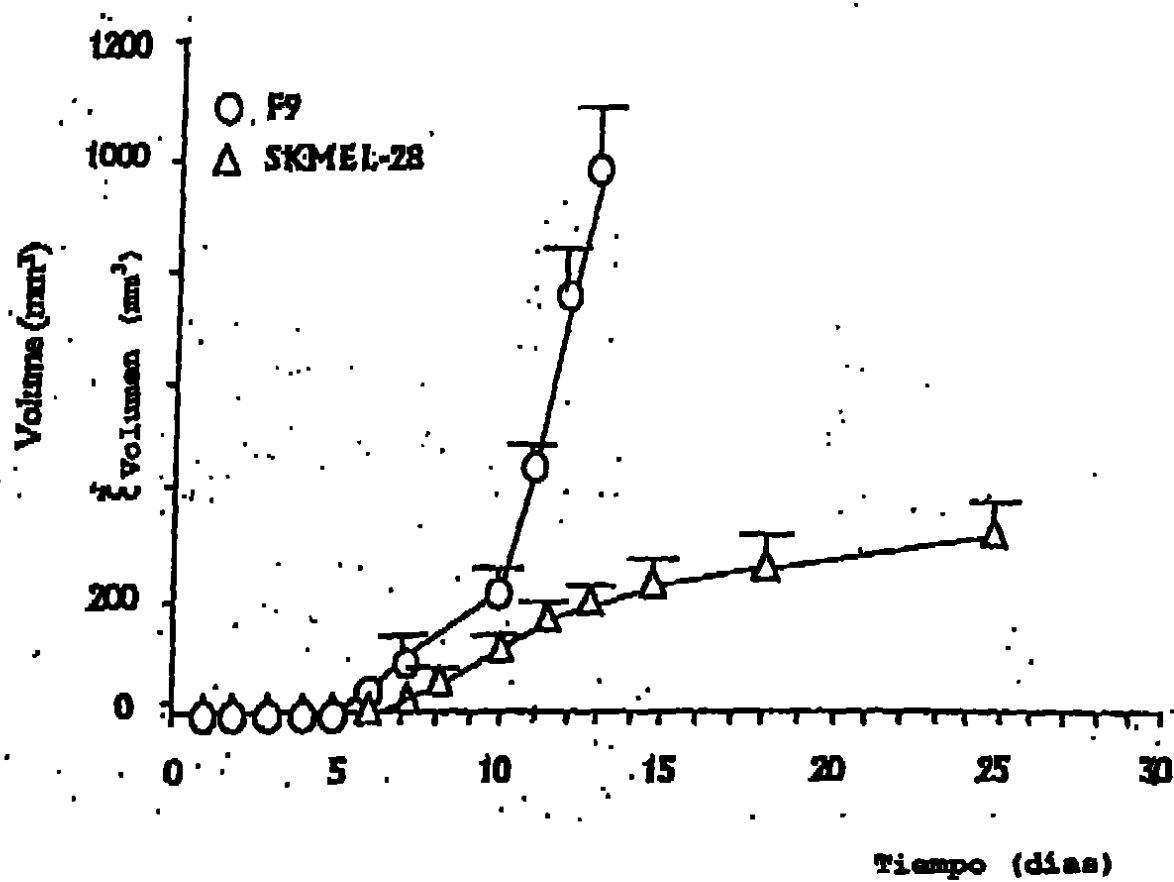


Figura 2



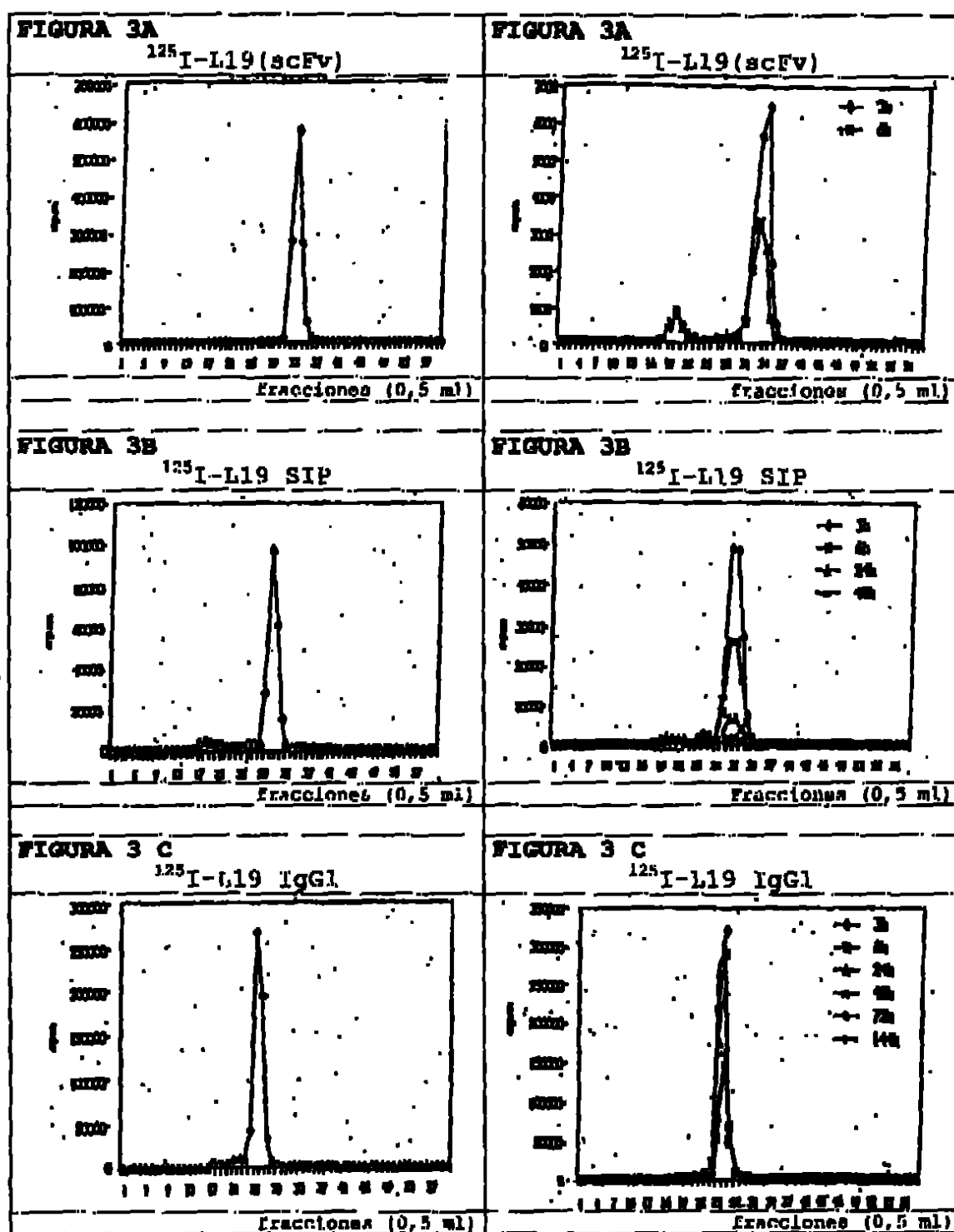


FIGURA 4A

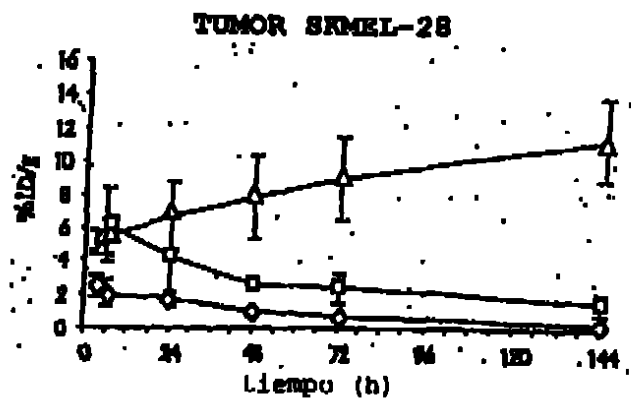


FIGURA 4B

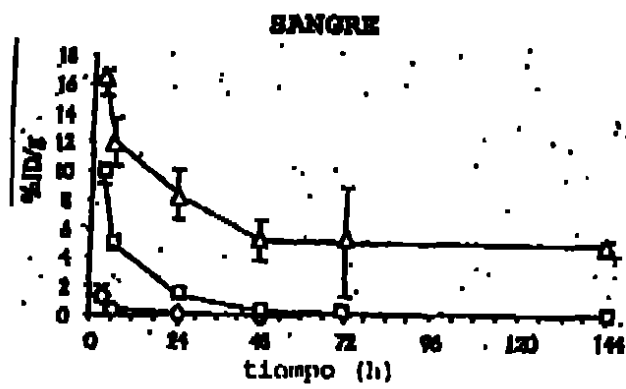


FIGURA 4C.

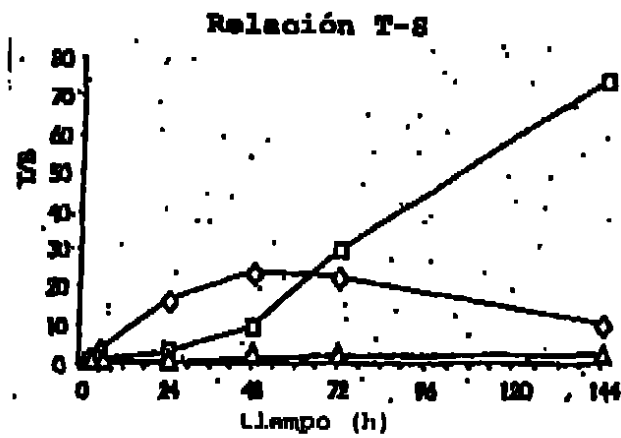


Figura 5A

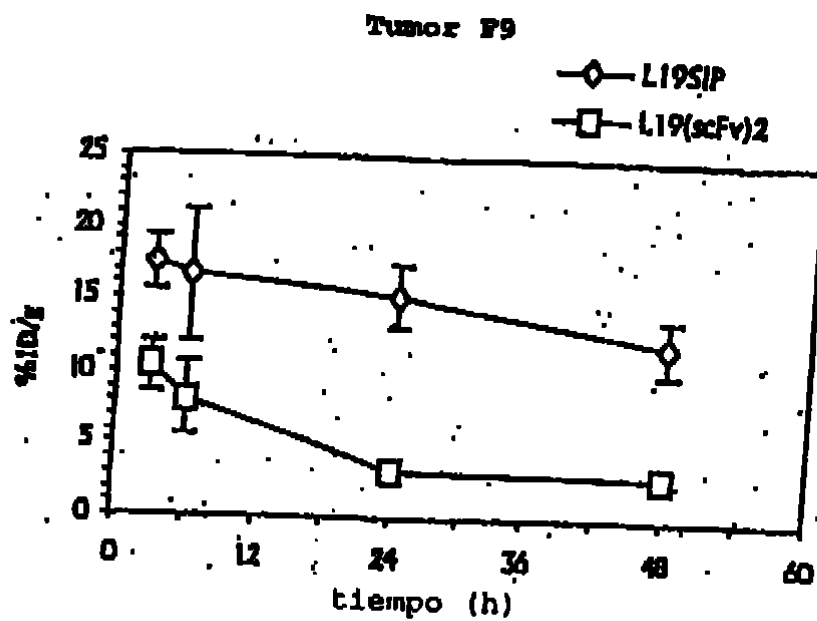


Figura 5B

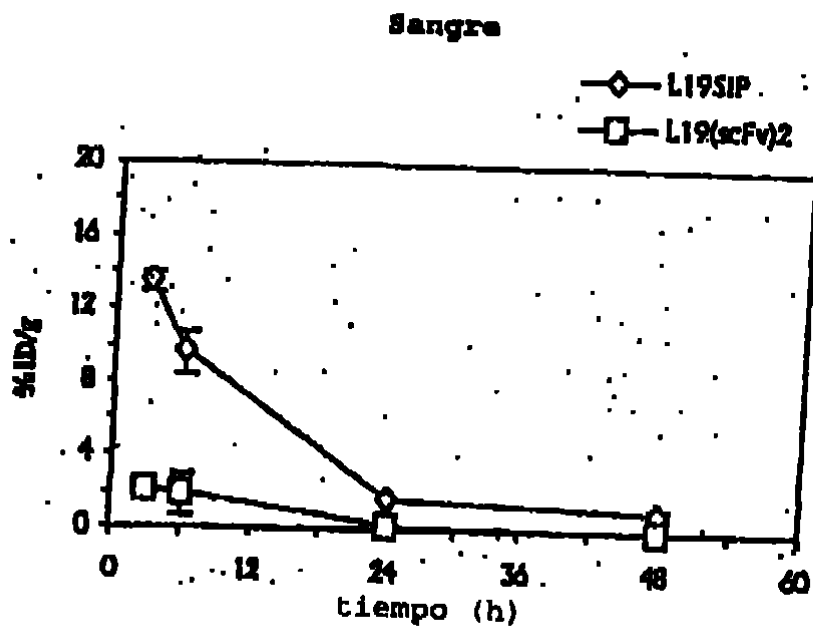
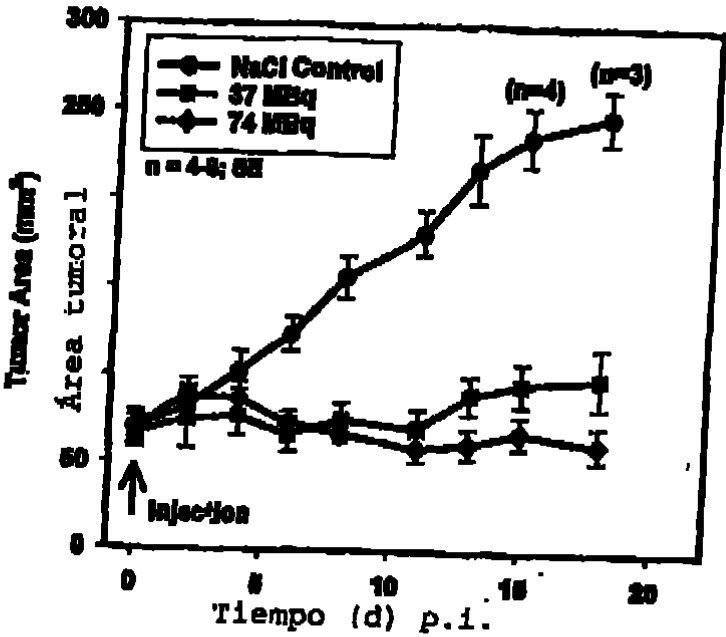


FIGURA 6



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente SMWFP6235147	PROCEDER Ver notificación del envío del Informe de Búsqueda Internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/009733	Fecha de presentación Internacional 01.09.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 10.09.2003
Solicitante PHILOGEN S.P.A.		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de Búsqueda Internacional comprende, en total, 2 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe.

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

- b. ☒ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1.

2. ☐ Determinadas revelaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto al título de la invención,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

**BOMBARDEO DE VASCULATURA TUMORAL UTILIZANDO ANTICUERPOS RADIOROTULADOS L19
ANTAGONISTAS DE FIBRONECTINA ED-B**

5. Con respecto al resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº 1 .

☐ sugerida el solicitante.

☒ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

- b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/006236

Campo I: Secuencia(s) de nucleótidos y/o aminoácidos (continuación del Item 1.b de la Hoja 1)

1. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos dada a conocer en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, la búsqueda internacional fue llevada a cabo basado sobre:
 - a. Tipo de material
 - ☒ un listado de secuencias
 - ☐ tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencia(s)
 - b. Forma del material
 - ☒ en forma escrita
 - ☒ en forma legible por computadora
 - c. Momento de presentación o suministro
 - ☒ contenido en la solicitud internacional tal como fue presentada
 - ☐ presentada en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional
 - ☒ suministrada subsiguientemente a este organismo a los propósitos de la búsqueda
2. ☐ Adicionalmente, en el caso de que hubieran sido presentadas o suministradas una o más versiones o copias de un listado de secuencias y/o tabla relacionada con la misma, se debe suministrar la declaración requerida de que la información de la copia subsiguiente o adicional es idéntica a la de la solicitud tal como fue presentada o no supera su ámbito de la misma, según corresponde.
3. Comentarios adicionales:

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/009733

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7 A61K51/10 A61P35/00		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional de IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
IPo 7 A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	BORTSI ET AL.: "Selective targeting of tumoral vasculature: comparison of different formats of an antibody (L19) to the ED-B domain of fibronectin" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US VOL. 102, n° 1 1 de noviembre de 2002 (2002.11.01), páginas 75 - 85 XPC02262081 ISSN: 0020-7136 página 78, figures 1, 4 página 84 página 77, column 2, párrafo 2 ver discusión	1 - 9 11 - 19 22 - 28
-// -		
☒	Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C	
☒	Ver familia de patentes en el anexo	
"A"	Categorías particulares incluidas en publicaciones publicación que define el estado genérico de la técnica pero no considerada como particularmente importante	
"D"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que se indica por otra razón particular (como realizada)	
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
"T"	publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa	
"X"	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva	
"Y"	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista	
"Z"	publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del informe de Búsqueda Internacional
3 de febrero de 2005		14.02.2005
Nombre y Código Postal de ISA		Funcionario Apoderado
European Patent Office - P.B. 6815 Patentsaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tlx: 31 081 apo nl Fax: (+31-70) 340-3018		Gonzalez Ramon, N

24

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/009733

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las plazas correlacionadas	Con referencia a reivindicación N°
X	DEMARTIS S. ET AL.: "Selective targeting of tumor neovasculature by a radiolabeled human antibody fragment specific for the ED-B domain of fibronectin" EUR. J. NUCL. MED. vol. 28 N° 4, abril 2001 (2001-04), páginas 534 - 539 XP001184113 mencionado en la solicitud resumen páginas 535 - 536, figura 1 ver discusión	1 - 4 11 - 17 22 - 24 26, 27
X	SANTIMARIA ET AL.: "Immunocytochemical detection of the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, in patients with cancer" CLIN. CANCER RES., vol. 9 febrero 2003 (2003-02), páginas 571 - 579. XP001184112 resumen página 572, columna 1, párrafo 3 - página 572, columna 2, párrafo 2 ver discusión	1 - 9 11 - 19 22 - 28
X	WO 03055817 A (BERNDORFF DIETMAR; DINKELBORG LUDGER (DE); HILGER CHRISTOPH-STEPAN) 10 de julio de 2003 (2003.07.10) página 8, reivindicaciones 5, 6, 14, 15, página 16, ejemplo 5	1 - 4, 9 11 - 28
P.X	WO 03076469 A (SCHERING AG; FRIEBE MATTHIAS (DE); HILGER CHRISTOPH-STEPAN (DE)) 18 de septiembre de 2003 (2003.09.18); páginas 29 - 30, reivindicaciones 1 - 10, 15 - 26, figura 1	1 - 9 11 - 28
X	WO 01072800 A (EIDGENOESS TECH HOCHSCHULE) 30 de agosto de 2001 (2001.08.30) ver secuencia id 19, secuencia id 21; reivindicaciones 11 - 13, 26 - 27, 32 - 33; figuras 6, 15, 16; ejemplos 3, 7	1 - 4 11 - 17 22 - 24 26 - 27
X	WO 01096589 A (CASTELLANI PATRIZIA; ZARDI LUCIANO (IT); PHILAGEN S.P.A. (IT); ZILJ) 20 de diciembre de 2001 (2001.12.20) páginas 32 - 34, reivindicación 8	18 - 20
Y	MARTY C ET AL.: "Production of functionalized single-chain Fv antibody fragments bonding to the ED-B domain of the B-isoform of fibronectin in Pichia pastoris" PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, ACADEMIC PRESS, US vol. 21, N° 1, febrero 2001 (2001-02); páginas 150 - 164, XP002242574 ISSN: 1046-0028	1 - 28
X	página 156, columna 2, figura 1 página 159, columna 2, párrafo 3 - página 160, columna 1, párrafo 1	18 - 20
Y	LI CROQU ET AL.: "Mammalian cell expression of dimeric small immune proteins (SIP)" PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB vol. 10, N° 6, 1997, páginas 731 - 736 XP 002282049 ISSN: 0269-2139 ver discusión resumen; figura 1	1 - 28
Y	ORLOVA ANNA ET AL.: "Comparative biodistribution of the radiolabeled (BR, I and AT) antibody A33. Implications for in vivo dosimetry" CANCER RADIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 17, N° 4, páginas 360 - 366 XP008027054 ISSN: 1084-9785 resumen	22 - 28

25

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional
C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		PCT/EP 2004/009733
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
Y	ZALUTSKY M R ET AL., "Astatine -211-labeled radiotherapeutics: an emerging approach to targeted alpha-particle radiotherapy" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS SCHIPHOL, NL, vol. 6, septiembre 200 (200-09), páginas 1433 - 1455. XP000949215 ISSN: 1381-6128 página 1437, columna 2 página 1448, columna 2 - página 1449, columna 1	22 - 28
A	PINI A E I AL., "Design and use of a phage display library human antibodies with subnanomolar affinity against a marker of angiogenesis eluted from a two-dimensional gel" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US vol. 2743, N° 34, 21 de agosto de 1998 (1998 08.21), páginas 21769 - 21776, XP002124781 ISSN: 0021-9258 mencionado en la solicitud resumen, tabla 2	1 - 28
T	MATTEI C. M. ET AL.: "Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extracellular B of fibronectin" CIRCULATION RESEARCH, vol. 95, 2994, páginas 1225 - 1233. XP008042282 ver discusión página 1226, columna 1, párrafo 4	1 - 9 11 - 19 22 - 28

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL					
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes					
Referencia Internacional					
PCT/EP 2004/008733					
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación		
WO 03055917 A	10.07.2003	AU 2003210149 A1	15.07.2003		
		BR 0306715 A	28.12.2004		
		CA 2488081 A1	10.07.2003		
		WO 03055917 A2	10.07.2003		
		EP 1481380 A2	29.08.2004		
		US 2004001790 A1	01.01.2004		
WO 03076469 A	18.09.2003	CA 2478414 A1	18.09.2003		
		EP 1483297 A2	08.12.2004		
		WO 03076469 A2	18.09.2003		
WO 0162800 A	30.08.2001	AU 4243201 A	03.09.2001		
		CA 2400622 A1	30.08.2001		
		WO 0162800 A1	30.08.2001		
		EP 1259548 A1	27.11.2002		
		JP 2003524018 T	12.08.2003		
		US 2003176663 A1	18.09.2003		
WO 0196599 A	20.12.2001	AU 8182401 A	24.1.2001		
		WO 0196599 A2	20.12.2001		