

EF



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCIÓN



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-55566

TÍTULO: MÉTODO PARA MEJORAR LA EFICACIA DE DROGAS
TERAPÉUTICAS RADIOROTULADAS.

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

A G.K. S/OO

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, Junio 8 de 2006

Crown
E.N. 11-07-2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055586-00000-0000
Fec: 2006-06-06 17:10:46 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTES
Eve 378 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055586-00000-0000
Fec: 2006-06-06 17:10:46 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES
Eve 1 RESUMEN DEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 61

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT</u> Dirección: <u>Müllerstrasse 178, 13353, Berlín</u> <u>Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u> Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A,</u> <u>Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Btá</u> <u>TP 135.799</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>WERNER KRAUSE</u> Dirección: <u>Turnfalkenstrasse 39a, 13342 Berlín, Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>Alemana</u>		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2004/004428</u> Fecha <u>Diciembre 13, 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/056058</u> Fecha <u>Junio 23, 2005</u>		
6	Título (54): MÉTODO PARA MEJORAR LA EFICACIA DE DROGAS TERAPÉUTICAS RADIOROTULADAS.		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 51/00</u>		
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Diciembre 11, 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/528,473</u>
9	Comprobante de pago No. <u>06 - 42,974</u> Fecha <u>Junio 7, 2006</u>		

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia Simple. Ver expediente No. 05.119.657

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
120

Octor(a)
AISBECK J. IAN
poderado(a) y/o Representante de
CHERING AKTIENGESELLSCHAFT

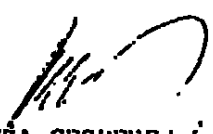
REFERENCIA	Radicación No.	06 55566
	Solicitud internacional	PCT/IB2004/004428
	Fecha inicio fase nacional	11/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10175

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal b), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


LTX CARMEN A. ORCIBUEN



ACTUACION NOTARIAL

N 004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlin,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



11 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.-- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



ACTOACION NOTARIAL

[Handwritten signature]

N 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en ..., en Sudamerica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos,
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar



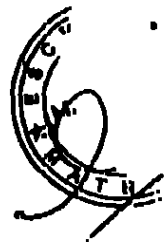
N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, 26
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de 27
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en 28
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este 29
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y 30
firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. 31
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, 32
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el 33
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en 34
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en 35
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 36
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma 37
nacional la que transcriba textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A 38
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering 39
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los 40
siguientes textos que traducidos dicen):- La versión en inglés es para su información 41
únicamente.- Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de 42
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi 43
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue 44
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por 45
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr. 46
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal 47
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.- 48
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del 49
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de 50



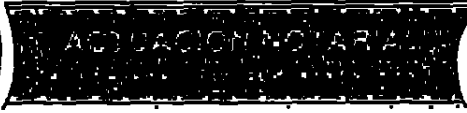
N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF".- En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES \$20.00. CTPBA.
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



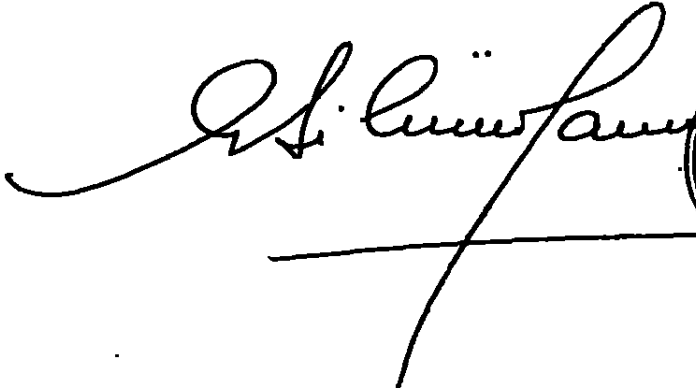
N 004947043

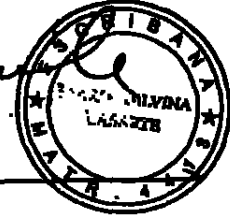
LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado.-....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe." Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa: a) Que el presente
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en



N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

11
12 
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



050623226358



829.00

14:48:41

050623035431



839.00

14:48:48



N 004947044

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

CECBA
BUENOS AIRES

4

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZIOL

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

ENC. AUGUSTO M.A. RUSSI (C)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 June 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/056058 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 51/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/004428

(22) International Filing Date:
13 December 2004 (13.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/528,473 11 December 2003 (11.12.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller-
strasse 17A, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): KRAUSE, Werner
[DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, 13342 Berlin (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD TO IMPROVE THE EFFICACY OF THERAPEUTIC RADIOLABELED DRUGS

(57) Abstract: Disclosed are radiolabeled drugs and methods to improve their efficacy by using a radiosensitizer such that the radiosensitizer is either part of the radiolabeled drug by directly attaching the radiosensitizer to the radiolabeled drug or by producing a mixture of the radiolabeled drug and an analogue of the drug with the radiosensitizer attached to the drug instead of the radiolabel.

WO 2005/056058 A2

11

Method to Improve the Efficacy of Therapeutic Radiolabeled Drugs

This application claims the benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial No. 60/528,473 filed December 11, 2003 and is incorporated by reference in its entirety herein.

Description

Method to improve the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug using radiosensitization.

Field of the Invention

The present invention relates to radiolabeled drugs and describes a method to improve their efficacy by using a radiosensitizer such that the radiosensitizer is either part of the radiolabeled drug by directly attaching the radiosensitizer to the radiolabeled drug or by producing a mixture of the radiolabeled drug and an analogue of the drug with the radiosensitizer attached to the drug instead of the radiolabel.

Technology Background

Radiolabeled antibodies are valuable diagnostic and therapeutic reagents. They are particularly useful as cancer therapeutics. The administration of a radiolabeled antibody with binding specificity for a tumor-specific antigen, coupled to a radioisotope with a short-range, high-energy radiation, has the potential to deliver a lethal dose of radiation directly to the tumor cell.

An example for a radiolabeled antibody is yttrium-90 labeled Zevalin, which targets the CD20 epitope located on B-cells and which is currently used in the treatment of non-Hodgkin Lymphoma (C. Emmanouilides, *Semin Oncol.* 2003; 30(4):531-44). The radioisotope, yttrium-90, destroys the cells the antibody is attached to and the cells within the range of its radiation. The radiolytic activity of yttrium-90 has been well described (Salako et al. 1998, *J. Nucl. Med.* 39: 667; Chakrabarti et al., 1996, *J. Nucl. Med.* 37: 1384).

12

Further examples for yttrium-90-labeled antibodies are Theragyn (Hird et al., Br. J. Cancer 1993, 68: 403), which is used for the treatment of ovarian cancer and AngioMab, which comprises the monoclonal antibody BC-1 bound through a linker to yttrium-90 and which is administered for treating solid tumors.

Methods relating to chelator and chelator conjugate synthesis are known in the art (e.g. US4,831,175, US5,099,069, US5,246,692, US5,286,850, and US5,124,471).

An example for a radiolabeled antibody using an iodine isotope instead of yttrium-90 is Bexxar, which is labeled with iodine-131. Bexxar also targets the CD20 epitope of B-cells and is used for the treatment of non-Hodgkin Lymphoma (BioDrugs. 2003; 17(4):290-5).

Although these radiolabeled drugs are very effective in their indications, there is room for improvement. It has now been found that their efficacy can be increased by applying the radiosensitizing principle such that either an analogue of the radiolabeled drug with a radiosensitizer moiety instead of the radiolabel-carrying moiety being attached to the drug or that an analogue is synthesized which is identical to the radiolabeled drug except for exchanging the radiolabel-carrying moiety for a radiosensitizing moiety.

Radiosensitizers are well known in the field (e.g. EP0316967, US2003166692, US2001051760, US6589981).

Dual-agent compounds that combine the antitumor activity of an active drug such as paclitaxel with the radiosensitizing potential of an additional moiety attached to this drug have been described in WO9640091 and in US5780653. However, these agents still need external radiation, which is unspecific and highly damaging to normal tissue, whereas the present invention utilizes its own radiation source and does not need external radiation. Gd-containing complexes used as radiosensitizers have been described in US5457183 and in US2001051760 where Gd-Texaphyrins or Photofrins are used.

Instead of Gd, other metals with radiosensitizing potential might be utilized such as Co(III) or Fe(III) as described in US4727068.

3

Radiosensitizers attached to liposomes have been described in WO0045845 wherein a radiosensitizer, e.g. 5-Iodo-2'-deoxyuridine is attached to the lipids of the liposome via a hydrophilic polymer chain.

Summary of the Invention

The current invention is related to the improvement of efficacy of radiolabeled drugs by radiosensitization, which is introduced via two possible routes. One route consists in attaching or linking a radiosensitizer moiety to the radiolabeled drug, whereas in the second route the radiolabeled drug is mixed with a drug analogue that contains a radiosensitizer in addition to or instead of the radiolabel.

Thus, in one aspect the invention relates to a method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising either

- (i) combining the drug with a radiosensitizer moiety attached to the same molecule or
- (ii) co-administering a mixture of a radiolabeled drug and a radiosensitizer provided that the radiolabeled drug and the radiosensitizer have substantially the same targeting characteristics.

In other aspects, the invention relates to such methods

wherein said drug has two moieties linked to it, one moiety containing a radiolabel and the other moiety containing a radiosensitizer; and/or

wherein said drug is a small molecule, preferably labeled with a radioisotope; and/or

wherein said drug is a chelate; and/or

wherein said drug contains a chelate; and/or

wherein said drug is a protein; and/or

14

wherein said drug is a polymer or biopolymer; and/or

wherein said drug is an antibody or an antibody fragment; and/or

wherein said drug is a DNA or RNA or a fragment thereof; and/or

wherein said drug is a carbohydrate; and/or

wherein said drug is a dendrimeric compound; and/or

wherein said drug is contained in or on a liposome or micelle; and/or

wherein said drug comprises a mixture of a radiolabeled drug and an analogue of this drug functioning as or containing a radiosensitizer provided that the radiolabeled drug and the radiosensitizer have substantially the same targeting characteristics; and/or

wherein said radiolabel is selected from alpha, beta and gamma emitters; and/or

wherein said radiolabel is selected from the group of lanthanides; and/or

wherein said radiolabel is yttrium; and/or

wherein said radiolabel is a radioactive halogen; and/or

wherein said radiolabel is iodine; and/or

wherein said radiosensitizer is or contains gadolinium, iodine or boron; and/or

wherein said radiolabel is attached or linked to the drug by a chelator linked to the drug via a bridge; and/or

S

wherein said chelator or chelate comprises an EDTA, DTPA, or DOTA moiety; and/or

wherein said linked or unlinked chelator or chelate comprises MX-DTPA, phenyl-DTPA, benzyl-DTPA, or CHX-DTPA; and/or

wherein said radiosensitizer is a triiodobenzene moiety; and/or

wherein said radiosensitizer is a borane or carborane moiety; and/or

wherein said antibody is Zevalin; and/or

comprising loading the chelator or chelate on the antibody with a mixture of a radioactive isotope and gadolinium, cobalt or iron; and/or

comprising loading the chelator or chelate on the antibody with a mixture of yttrium-90 and gadolinium, cobalt or iron; and/or

comprising mixing a drug labeled with a radioactive isotope and a drug analogue labeled with gadolinium, cobalt or iron; and/or

comprising mixing yttrium-90 labeled Zevalin with gadolinium-, cobalt- or iron-labeled Zevalin.

Detailed Description of the Invention

Radiosensitizing so far has been understood as administering a compound that is able to increase the damaging potential of external radiation at the site of a tumor. This means that the radiosensitizer has to reach the tumor site at a concentration that is high enough to act as a radiosensitizer and low enough to exclude adverse reactions and to apply external radiation to exactly this site without damaging normal tissue on its way to the

18

tumor site. Since this goal has not yet been achieved satisfactorily, the use of radiosensitizers in medicine has been very limited.

We have now found a way of circumventing these difficulties. With the new method, external radiation is no longer necessary. Instead, radiation is delivered to the tumor site via administration of a radiolabeled drug which accumulates at the tumor site and which subsequently destroys the tumor cells. By combining this targeted delivery of radiation with a targeted delivery of a radiosensitizer, which is either part of the radiolabeled drug or which is delivered concurrently, before or after administration of the radiolabeled drug, the efficacy of treatment is increased further.

Accordingly, there are two possible routes to increase the efficacy of radiolabeled drugs.

The first route can be described as follows. An additional moiety with radiosensitizing potential is attached to a radiolabeled drug without affecting its targeting characteristics. An example for this approach is a monoclonal antibody to which a chelator is attached via a linker. The chelator is able to bind radiolabeled isotopes such as yttrium-90. The antibody is directed to an epitope on tumor cells and carries the radioactive isotope directly to the tumor site where the tumor cells are destroyed by radiation. Normally more than one chelator is attached to an antibody. This means that the chelators can be utilized to bind not only the radioisotope but additionally other metal ions that function as radiosensitizers such as gadolinium, cobalt or iron. The advantage of this approach is that radiation and radiosensitizer are in very close proximity – they are combined in the same molecule – and therefore allow for a high sensitizing yield.

Alternatively, the same type of drug – a monoclonal antibody with a chelator attached to it via a linker – can be loaded either with the radioactive isotope (e.g. yttrium-90) or with the radiosensitizing metal (e.g. gadolinium) and the two drugs, which preferably target the same epitope, can be delivered either as a mixture or subsequently to the patient. Alternatively, two different targeting moieties, antibodies, can be used which localize to the same site, e.g., to different epitopes on the same cell. Both drugs will target the tumor and therefore will be in close proximity to each other on the tumor so that effective

17

radiation and radiosensitization is possible. The proximity might, however, not be as close as in the first example, where radiolabel and radiosensitizer are combined in one molecule and therefore not only co-localize on the tumor but also attach to the very same tumor cell.

Instead of using a chelator for binding a radiosensitizing moiety, other radiosensitizing moieties well known in the art might be used. Examples for other radiosensitizing moieties which might be attached to the drug include iodine atoms or iodine-containing moieties, e.g. triiodobenzene derivatives, or boron atoms or boron-containing moieties such as boranes or carboranes. However, any other radiosensitizing moiety known in the field might be used as well, e.g. platinum-containing moieties, imidazoles or others. Instead of coupling the radiosensitizing moiety directly to the radiolabeled drug, an analogue of the radiolabeled drug might be synthesized such that the radiolabel-containing part is exchanged for a moiety containing the radiosensitizer, i.e. an analogue of the radiolabeled drug where a radiosensitizer is in the place of the radiolabel. This means that the antibody of the above-mentioned example would contain a radiosensitizer moiety coupled to it.

However, this principle does not exclusively work with antibodies but also with other carriers such as any biopolymer, polymer, liposome or micelle preparation. Even non-polymeric drugs big enough to carry an additional moiety can be utilized for this principle. For example paclitaxel might be modified such that it contains a chelator coupled to it via a linker. The chelator then could bind a radiolabel, e.g. yttrium-90 and/or a radiosensitizing metal ion such as gadolinium.

Further examples would include chelates themselves that are not coupled to any other drugs but which are drugs on its own. In this case the chelates would bind both the radioisotope and the radiosensitizing metal ion, not necessarily in the same molecule, but in the same solution or in a separate preparation.

/S

Instead of using radioisotopes attached to the carrier drug via chelates, the radioisotopes might be attached to the carrier drug directly for example by radioiodination of an antibody. In this case, the same procedure for preparation might be used to couple non-radioactive iodine to the antibody which then functions as a radiosensitizer. This could be done in the same molecule by simply adding non-radioactive iodine to the radioisotope which is used for radioiodination or by coupling non-radioactive iodine to the antibody. Alternatively, the radiosensitizing potential can be increased by not only coupling single iodine atoms to the drug molecule but iodine carriers such as triiodobenzene derivatives.

The agent(s) can be used in the same doses and in the same regimens as for the non-sensitized agent, but lower doses may also be used as a result of the sensitization. When two molecules are involved, they can be administered simultaneously or sequentially in either order. In the latter case one, e.g., the radiosensitizing agent is administered shortly before the other, e.g., the radioactive drug, e.g., about 15-60 minutes before, longer and shorter times also being possible.

All molecules discussed herein can be prepared conventionally by well known labeling, linking, chelating etc., techniques, e.g., as documented in the cited references and others.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

In the foregoing and in the following examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius and, all parts and percentages are by weight, unless otherwise indicated.

79

Examples

Example 1

Radiolabeling of Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) with ^{90}Y is performed according to the procedure described in WO0052031.

Gd-labeled Zevalin (Gd-Zevalin) is synthesized accordingly using a solution of GdCl_3 instead of YCl_3 . Alternative methods for reacting GdCl_3 with a chelator have been described in the literature and persons skilled in the art are familiar with these procedures.

Subsequently, both solutions are injected independently into a patient.

Example 2

Radiolabeling of Zevalin with ^{90}Y and Gd is performed according to the procedure described in example 1.

Subsequently, both solutions are mixed with each other and the mixture is then injected into a patient.

Example 3

Radiolabeling of Zevalin with ^{90}Y and Gd is performed by mixing the solutions of YCl_3 and of GdCl_3 each other and using this mixture for labeling of Zevalin. Optimal binding of Gd and ^{90}Y is obtained when both lanthanides are present on an equimolar basis. Since YCl_3 normally is used carrier-free, a non-radioactive Y isotope might be added.

Subsequently, the solution is injected into a patient.

Example 4

Polymers with attached chelates are synthesized as described for example in US2003206865 or in WO03013617. Labeling of these polymers with ^{90}Y and Gd is performed according to procedures described in the literature.

**Example 5**

Liposomes with radiosensitizers attached to the surface are prepared as described in WO0045845. ^{90}Y -DTPA is present during the preparation and is subsequently enclosed within the liposomes, which now contain a radiolabeled drug within the micelles and a radiosensitizer on its surface. US6475515 describes in detail how to prepare liposomes containing chelates.

The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited herein and of corresponding U.S. Provisional Application Serial No. 60/528,473, filed December 11, 2003 is incorporated by reference herein.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

91

Claims

1. A method for improving the efficacy of the drug yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan comprising either
 - (i) modifying the drug by attaching a radiosensitizing Gd moiety to it, or
 - (ii) combining the drug yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan and Ibritumomab tiuxetan which has a radiosensitizing Gd moiety attached to it to form a mixture.
2. A method of administering yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan comprising administering to a patient in need thereof
 - i) a modified yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan to which a radiosensitizing Gd moiety is attached, or
 - (ii) co-administering either as a mixture or separately the drug yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan and Ibritumomab tiuxetan which has a radiosensitizing Gd moiety attached to it.
3. A method according to claim 1, wherein the drug and/or the radiosensitized Ibritumomab tiuxetan is contained in or on a liposome or micelle.
4. A method for improving the efficacy of Ibritumomab tiuxetan or already yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan comprising either
 - (i)
 - a) preparing Gd labeled Ibritumomab tiuxetan comprising labeling Ibritumomab tiuxetan with a radiosensitizing Gd moiety or providing already Gd labeled Ibritumomab tiuxetan, and,
 - b) preparing yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan comprising labeling Ibritumomab tiuxetan with yttrium-90 or providing already yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan, and
 - c) administering to a patient either together as a mixture or separately the Gd labeled Ibritumomab tiuxetan and the yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan,
 - or,
 - (ii)
 - a) preparing Gd and yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan comprising labeling

92

Ibritumomab tiuxetan with both a radiosensitizing Gd moiety and yttrium-90, and
b) administering to a patient the Gd and yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan.

5. A method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising either
- (i) a) combining the drug with a radiosensitizer moiety, such that the radiosensitizer moiety attaches to the drug, and
b) then administering to a patient the drug,
 - or
 - (ii) a) labeling a carrier that has substantially the same targeting characteristics as the radiolabeled drug with a radiosensitizer moiety, and
b) then administering to a patient the radiolabeled drug and the carrier either together as a mixture or separately.
6. A method of administering a therapeutic radiolabeled drug comprising administering to a patient in need thereof
- i) a modified radiolabeled drug to which a radiosensitizing Gd moiety is attached, or
 - (ii) co-administering either as a mixture or separately the radiolabeled drug and a carrier that has substantially the same targeting characteristics as the radiolabeled drug which has a radiosensitizing Gd moiety attached to it.
7. A method according to claim 5, wherein the carrier and the radiolabeled drug have as a target in a body of a patient the same epitope, or both the carrier and the radiolabeled drug localize in the same site in the body, or attach to different epitopes on the same cell.
8. A method according to claim 5, wherein the carrier is an antibody, biopolymer, polymer, liposome or micelle preparation or a non-polymeric drug.

93

9. A method according to claim 5, wherein the drug has at least two moieties linked to it, at least one of which moieties contains a radiolabel and at least one of which moieties contains a radiosensitizer.
10. A method according to claim 5, wherein the drug is a chelate or contains a chelate.
11. A method according to claim 5, wherein the drug is a protein, a polymer or biopolymer, antibody or an antibody fragment, DNA or RNA or a fragment thereof, a carbohydrate, or a dendrimeric compound.
12. A method according to claim 5, wherein the drug comprises a mixture of a radiolabeled drug and an analogue of this drug functions as or contains a radiosensitizer provided that the radiolabeled drug and the radiosensitizer have substantially the same targeting characteristics.
13. A method according to claim 5, wherein the radiolabel is an alpha, beta or gamma emitter.
14. A method according to claim 5, wherein the radiolabel is selected from the group of lanthanides.
15. A method according to claim 5, wherein the radiolabel is yttrium.
16. A method according to claim 5, wherein the radiolabel is a radioactive halogen, or iodine.
17. A method according to claim 5, wherein the radiosensitizer is or contains gadolinium, iodine or boron, or is a trisodobenzene moiety or a borane or carborane moiety.

18. A method according to claim 5, wherein the radiolabel is attached or linked to the drug by a chelator linked to the drug via a bridge.
19. A method according to claim 18, wherein the chelator or chelate comprises an EDTA, DTPA, or DOTA moiety.
20. A method according to claim 5, wherein the drug is linked or unlinked chelator or chelate comprises MX-DTPA, phenyl-DTPA, benzyl-DTPA, or CHX-DTPA.
21. A method according to claim 20, comprising loading the chelator or chelate on an antibody with a mixture of a radioactive isotope and gadolinium, cobalt or iron; and/or comprising loading the chelator or chelate on an antibody with a mixture of yttrium-90 and gadolinium, cobalt or iron.
22. A method according to claim 5, wherein the drug is Ibritumomab tiuxetan.
23. A method according to claim 5, comprising mixing a drug labeled with a radioactive isotope and a drug analogue labeled with gadolinium, cobalt or iron; and/or comprising mixing yttrium-90 labeled Ibritumomab tiuxetan with gadolinium-, cobalt- or iron-labeled Ibritumomab tiuxetan.

25

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 23 de junio de 2005 (23.06.2005)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2005/056058 A2**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 51/00**
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/IB2004/004428**
(22) **Fecha de presentación internacional: 13 de diciembre de 2004**
(13.12.2004)
(25) **Idioma de la presentación: inglés**
(26) **Idioma de la publicación: inglés**
(30) **Antecedentes de prioridad:**
60/528,473 del 11 de diciembre 2003 (11.12.2003) US
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
13353 Berlin (DE).
(72) **Inventor; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): KRAUSE, Werner [DE/DE];**
Turm Falkenstrasse 39a, 13342 Berlin (DE).
(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, IS, IT,
LT, 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:

- sin el informe de búsqueda internacional y será republicado luego de recibir dicho informe

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: Método para mejorar la eficacia de drogas terapéuticas radorotuladas

(57) Resumen

Se dan a conocer drogas radorotuladas y métodos para mejorar su eficacia mediante el uso de un radiosensibilizador tal que el radiosensibilizador tanto forma parte de la droga radorotulada mediante el acople directo del radiosensibilizador a la droga radorotulada como produciendo una mezcla de la droga radorotulada y un análogo de la droga con el radiosensibilizador acoplado a la droga en lugar del radorótulo.

WO 2005/056058

PCT/IB2004/004428

**Método para mejorar la eficacia de
drogas terapéuticas radiorotuladas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de solicitud provisoria US con N° de serie 60/528,473 del 11 de diciembre de 2003 y es incorporada a la presente en su totalidad como referencia.

Descripción

Método para mejorar la eficacia de drogas terapéuticas radiorotuladas utilizando radiosensibilización.

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a drogas radiorotuladas y describe un método para mejorar su eficacia mediante el uso de un radiosensibilizador tal que el radiosensibilizador tanto forma parte de la droga radiorotulada mediante el acople directo del radiosensibilizador la droga radiorotulada como produciendo una mezcla de la droga radiorotulada y un análogo de la droga con el radiosensibilizador acoplado a la droga en lugar del radiorótulo.

Antecedentes tecnológicos

Los anticuerpos radiorotulados son reactivos de diagnóstico y terapéuticos valiosos. Los mismos son particularmente útiles en la terapia del cáncer. La administración

45

de anticuerpos radiorotulados con especificidad de enlace a un antígeno tumoral específico, acoplado a un radioisótopo de radiación de alta energía de rango corto, posee el potencial de suministrar una dosis letal de radiación directamente a la célula tumoral.

Un ejemplo de anticuerpo radiorotulado es Zevalina rotulada con itrio-90, que orienta el epitope CD20 ubicado en células B y que es utilizado usualmente en el tratamiento de linfoma no-Hodgkin (C. Emmanouilides, Semin Oncol, 2003; 30(4): 531-44). El radioisótopo, itrio-90, destruye las células acopladas al anticuerpo y las células dentro del rango de su radiación. La actividad radiolítica del itrio-90 ha sido bien descrita (Salako et al. 1998, J. Nucl. Med. 39:667; Chakraborti et al., 1996, J. Nucl. Med. 37:1384).

Otros ejemplos de anticuerpos rotulados con itrio-90 son Theragyn (Hird et al., Br. J. Cancer 1993, 68; 403), que es utilizado para el tratamiento de cáncer ovárico, y AngioMab, que comprende la unión del anticuerpo monoclonal BC-1 por medio de un enlace con el itrio-90 y es administrado para el tratamiento de tumores sólidos.

En la especialidad se conocen métodos relacionados con el quelante y conjugado de quelante (por ejemplo, US 4,831,175, US 5,099,069, US 5,246,692, US 5,286,850 Y US 5,124,471).

59

Un ejemplo de anticuerpo radiorotulado usando un isótopo de yodo en lugar de itrio-90 es Bexxar, rotulado con yodo-131. Bexxar también orienta el epítopo de células B y es utilizado para el tratamiento de linfoma no-Hodgkin (Bio-Drugs, 2003; 17(4): 290-5).

A pesar de que todas estas drogas son muy efectivas en sus indicaciones, existen posibilidades de mejora. Se ha encontrado en la actualidad que su eficacia puede ser incrementada aplicando el principio de radiosensibilización de manera que tanto es acoplado a la droga un análogo de la droga radiorotulada con un agente radiosensibilizador en lugar del agente que porta el radiorótulo como es sintetizado un análogo idéntico a la droga radiorotulada excepto para el intercambio del agente el agente portador del radiorótulo en un agente radiosensibilizador.

Los radiosensibilizadores son bien conocidos en la especialidad. (por ejemplo, EP 0316967, US 2003166692, US 2001051760, US 6589981).

Compuestos de agentes duales que combinan la actividad antitumoral de una droga activa tal como paclitaxel con el potencial radiosensibilizador de un agente adicional acoplado a esta droga han sido descritos en la WO 09640091 y en la US 5780653. No obstante, estos agentes requieren de una radiación externa, la que es inespecífica y altamente dañina para los tejidos normales, en tanto que la presente



invención utiliza su propia fuente de radiación y no requiere de una radiación externa.

Se describieron complejos que contienen Gd utilizados como radiosensibilizadores en US 5457183 y US 2001051760, en las que se emplean Texafirinas de Gd o foto-firinas.

En lugar de Gd se pueden utilizar otros metales con potencial radiosensibilizador, tales como Co(III) o Fe(III), como se describe en US 4727068.

En la WO 0045845 han sido descriptos radiosensibilizadores acoplados a liposomas en los que un radiosensibilizador, por ejemplo, 5-iodo-2'-deoxiuridina, está acoplado a los lípidos del liposoma por medio de una cadena polimérica hidrofílica.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere al mejoramiento de la eficacia de drogas radorotuladas por radiosensibilización, la que es introducida por dos caminos posibles. Un camino consiste en acoplar o enlazar un agente radiosensibilizador a una droga radorotulada, en tanto que en el segundo camino la droga radorotulada es mezclada con una droga análoga que contiene un radiosensibilizador adicional al o en lugar del radorótulo.

7
41

En consecuencia, en un aspecto la invención se refiere a un método para la mejora de la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende tanto

- (i) la combinación de la droga con un agente radiosensibilizador acoplado a la misma molécula, como
- (ii) la coadministración de la mezcla de una droga radiorotulada y un radio sensibilizador, con la condición de que la droga radiorotulada y el radiosensibilizador posean esencialmente las mismas características dirigibles.

En otros aspectos, la invención se refiere a métodos en los cuales

dicha droga posee dos agentes enlazados a la misma, uno de ellos conteniendo un radiorótulo y el otro conteniendo un radiosensibilizador; y/o

dicha droga es una molécula pequeña, con preferencia, rotulada con un radioisótopo; y/o

dicha droga es un quelato; y/o

dicha droga contiene un quelato; y/o

dicha droga es una proteína; y/o

dicha droga es un polímero o un biopolímero; y/o

dicha droga es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo; y/o

dicha droga es un ADN y ARN o un fragmento de los mismos; y/o

32

dicha droga es un carbohidrato; y/o

dicha droga es un compuesto dendrimérico; y/o

dicha droga está contenida en o sobre un liposoma o una micela; y/o

dicha droga comprende una mezcla de una droga radiorotulada y un análogo de la misma funciona como o contiene una radiosensibilizador, con la condición de que la droga radiorotulada y el radiosensibilizador posean esencialmente las mismas características dirigibles; y/o

dicho radiorótulo es seleccionado entre emisores α , β y γ ; y/o

dicho radiorótulo es seleccionado del grupo de lantánidos; y/o

dicho radiorótulo es itrio; y/o

dicho radiorótulo es un halógeno radioactivo; y/o

dicho radiorótulo es yodo; y/o

dicho radiosensibilizador es o contiene gadolinio; y/o

dicho radiorótulo está acoplado o enlazado a la droga mediante un quelante enlazado con la droga por medio de un puente y/o

dicho quelante o quelato comprende un agente tipo EDTA, DTPA o DOPA; y/o

dicho quelante o quelato enlazado o sin enlazar comprende MX-DTPA, fenil-DTPA, bencil-DTPA O CHX-DTPA; y/o

7
43

dicho radiosensibilizador es un agente de triiodobenceno; y/o

dicho radiosensibilizador es un agente de borano o de carborano; y/o

dicho anticuerpo es Zevalin; y/o

comprende la carga del quelante o quelato en el anticuerpo con una mezcla de un isótopo radioactivo y gadolinio, cobalto o hierro; y/o

comprende la carga del quelante o quelato en un anticuerpo con una mezcla de itrio-90 y gadolinio, cobalto o hierro; y/o

comprende la mezcla de una droga rotulada con un isótopo radioactivo y una droga análoga rotulada con gadolinio, cobalto o hierro; y/o

comprende la mezcla de Zevalin rotulado con itrio-90 con Zevalin rotulado con gadolinio, cobalto o hierro.

Descripción detallada de la invención

La radiosensibilización ha sido entendida como la administración de un compuesto capaz de incrementar el potencial dañino de la radiación externa en el lugar de un tumor. Esto significa que el radiosensibilizador debe alcanzar el lugar del tumor a una concentración lo suficientemente alta como para actuar a modo de radiosensibilizador y lo suficientemente baja como para excluir reacciones adversas y aplicar radiación externa exactamente en este lugar sin da-

70
34

ñar los tejidos normales en su trayecto al lugar del tumor. Debido a que esta meta no ha sido lograda satisfactoriamente, el empleo de radiosensibilizadores en medicina ha sido muy limitado.

Hemos encontrado ahora una manera de superar estas dificultades. Con el nuevo método ya no es necesaria la radiación externa. En su lugar, la radiación es suministrada en el lugar del tumor via una droga radiorotulada que se acumula en el lugar del tumor y destruye subsiguientemente las células tumorales. Combinando este suministro dirigido de radiación con un suministro dirigido de un radiosensibilizador, que puede tanto formar parte de una droga radio-rotulada como ser suministrada en conjunto, antes o después de la administración de la droga radiorotulada, se ve incrementada la eficacia del tratamiento.

En consecuencia, existen dos posibles caminos para incrementar la eficacia de drogas radiorotuladas. El primer camino puede ser descrito como sigue. Un agente adicional con potencial radiosensibilizador es acoplado a la droga radiorotulada sin afectar sus características dirigibles. Un ejemplo de este enfoque es un anticuerpo monoclonal al cual se le acopla un quelante por medio de un linker. El quelante es capaz de enlazar isótopos radiorotulados tales como itrio-90. El anticuerpo está dirigido a un epitome de células tumorales y transporta el isótopo radioactivo directa-

++
S

mente al lugar del tumor, donde la células tumorales son destruidas por radiación. Normalmente se acopla más de un quelante a un anticuerpo. Esto significa que los quelantes pueden ser utilizados no solo para enlazar el radioisótopo sino adicionalmente otros iones metálicos que funcionan como radiosensibilizadores, tales como gadolinio, cobalto o hierro. La ventaja de este enfoque es que la radiación y el radiosensibilizador están muy próximos entre sí - están combinados en la misma molécula - y, por ello, permite un elevado rendimiento de sensibilización.

Alternativamente, el mismo tipo de droga - un anticuerpo monoclonal con un quelante acoplado al mismo por medio de un *linker* - puede ser cargado tanto con el isótopo radioactivo (por ejemplo, itrio-90) como con el metal radiosensibilizante (por ejemplo, gadolinio) y las dos drogas que, con preferencia, están dirigidas hacia el mismo epitome, pueden ser suministradas tanto como una mezcla como sucesivamente al paciente.

Alternativamente, se pueden emplear dos agentes orientadores, anticuerpos, para localizar el mismo lugar, por ejemplo, a diferentes epitomes de la misma célula. Ambas drogas se dirigen al tumor y, en consecuencia, están próximas entre sí sobre el tumor, haciendo posible la radiación y la radiosensibilización. La proximidad puede, sin embargo, no ser tan cercana como en el primer ejemplo, en el que el

radiorótulo y el radiosensibilizador están combinados en una molécula y, por ello, no solo se co-localizan en el tumor sino también se acoplan a la célula tumoral muy similar.

En lugar de utilizar un quelante para enlazar un agente radiosensibilizador, se usan otros agentes radiosensibilizadores bien conocidos en la especialidad. Ejemplos de otros agentes radiosensibilizadores que pueden ser acoplados a la droga incluyen átomos de yodo o agentes que contienen yodo, por ejemplo, derivados de triiodobenceno, o átomos de boro o agentes que contienen boro, tales como boranos o carboranos. Sin embargo, se puede utilizar cualquier otro agente radiosensibilizador conocido en la especialidad, tal como, por ejemplo, agentes que contienen platino, imidazoles u otro.

En lugar de acoplar el agente radiosensibilizador directamente a la droga radiorotulada, se puede sintetizar un análogo de la droga radiorotulada de manera que la parte que contiene el radiorótulo es intercambiada por un agente que contiene el radiosensibilizador, por ejemplo, un análogo de la droga radiorotulada en la cual un radiosensibilizador está en lugar del radiorótulo. Esto significa que el anticuerpo del ejemplo mencionado arriba puede contener un agente radiosensibilizador acoplado al mismo.

No obstante, este principio no funciona exclusivamente con anticuerpos sino también con otros vehículos tales

como biopolímeros, polímeros, liposomas o micelas. A estos fines también se pueden utilizar drogas no poliméricas para portar un agente adicional. Por ejemplo, el paclitaxel puede ser modificado de manera de contener un quelante acoplado al mismo por medio de un *linker*. El quelante puede entonces enlazar un radiorótulo, por ejemplo, itrio-90 y/o un metal radiosensibilizador tal como gadolinio.

Otros ejemplos pueden incluir los mismos quelatos que no están acoplados a ninguna otra droga pero que son drogas en sí mismos. En este caso, los quelatos enlazan tanto los radioisótopos como el ión metálico radiosensibilizador, no necesariamente en la misma molécula pero en la misma solución o en una preparación separada.

En lugar de utilizar radioisótopos acoplados al vehículo via quelatos, los radioisótopos pueden ser acoplados directamente a la droga vehículo, por ejemplo, por radioiodinación de un anticuerpo. En este caso se puede utilizar el mismo procedimiento de preparación para acoplar iodo no radioactivo al anticuerpo, el que funciona entonces como radiosensibilizador. Esto puede ser logrado en la misma molécula por simple adición de iodo no radioactivo al radioisótopo que no es empleado para radioiodinación o por acoplamiento de iodo no radioactivo al anticuerpo. Alternativamente, el potencial radiosensibilizador puede ser incrementado

14



no solo acoplando átomos simples de iodo a la molécula de la droga sino portadores de iodo tales como triiodobenceno.

Los agentes pueden ser utilizados en la misma dosificación y en los mismos regímenes que con el agente no sensibilizado, pero también se emplean dosificaciones más bajas como resultado de la sensibilización. Cuando están involucradas dos moléculas, las mismas pueden ser administradas simultáneamente o sucesivamente en cualquier orden. En el último caso, por ejemplo, el agente radiosensibilizador es administrado poco tiempo antes que el otro, por ejemplo, la droga radioactiva, por ejemplo, 15 - 60 minutos antes; también son posibles tiempos más cortos o más largos.

Todas las moléculas discutidas en la presente pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales de rotulado, enlace, quelado, etc., como está documentado en las referencias mencionadas y en otras.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción precedente, emplear la presente invención en su acepción más completa. Las realizaciones específicas preferidas siguientes, en consecuencia, están consideradas como meramente ilustrativas y no limitantes en cualquier sentido de la revelación.

En los ejemplos anteriores y en los siguientes, todas las temperaturas están establecidas en grados centí-

grados y todas las partes y porcentajes en peso, salvo indicación en contrario.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se lleva a cabo un radiorotulado de ibritumomab tiuxetan (Zevalin) con ^{90}Y de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 0052031.

Se sintetiza Zevalin rotulada con Gd (Gd-Zevalin) utilizando una solución de GdCl_3 en lugar de YCl_3 . En la literatura se describieron métodos alternativos para hacer reaccionar GdCl_3 con un quelante, y los expertos en la materia están familiarizados con estos procedimientos.

A continuación, ambas soluciones son inyectadas independientemente a los pacientes.

Ejemplo 2

Se lleva a cabo un radiorotulado de Zevalin con ^{90}Y y Gd de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

A continuación se mezclan ambas soluciones entre sí y la mezcla es inyectada a un paciente.

Ejemplo 3

Se lleva a cabo un radiorotulado de Zevalin con ^{90}Y y Gd mezclando las soluciones de YCl_3 y de GdCl_3 entre sí y utilizando esta mezcla para rotular Zevalin. El enlace óptimo de ^{90}Y y Gd se obtiene cuando ambos lantánidos están pre-

16
NO

sentes en una proporción equimolecular. Como el YCl_3 es usado usualmente exento de vehículo, se debe agregar un isótopo no radioactivo de Y.

A continuación se inyecta la solución a un paciente.

Ejemplo 4

Se sintetizan polímeros con quelatos acoplados como se describe, por ejemplo, en US 2003206865 o en WO 03013617. Se lleva a cabo un rotulado de estos polímeros con ^{90}Y y Gd de acuerdo con los procedimientos descriptos en la literatura.

Ejemplo 5

Se preparan liposomas con radiosensibilizadores acoplados a su superficie como se describe en la WO 0045845. Durante la preparación hay presente ^{90}Y -DTPA, que es incluido a continuación en el liposoma, el que contiene ahora una droga radiorotulada en las micelas y un radiosensibilizador en su superficie. La US 6475515 describe en detalle como preparar liposomas que contienen quelatos.

Las revelaciones completas de todas las solicitudes, patentes y publicaciones citadas en la presente o de la correspondiente solicitud provisoria US con N° de serie 60/528,473 y presentada el 11 de diciembre de 2003 se incorporan en la presente como referencia.

17
21

Los ejemplos precedentes pueden ser repetidos con similar suceso sustituyendo los reactivos y/o condiciones operativas de esta invención descriptos genérica o específicamente por aquellos empleados en los ejemplos precedentes.

A partir de la descripción anterior, un experto en la materia puede deducir fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y del ámbito de la misma, hacer varias variaciones y modificaciones de la invención a los fines de adaptarla a varios usos y condiciones.

18
H2

Reivindicaciones

1- Un método para mejorar la eficacia de la droga ibritumomab tiuxetan rotulada con ^{90}Y que comprende tanto (i) la modificación de la droga acoplado un agente radiosensibilizador de Gd a la misma molécula, como (ii) la combinación de la droga ibritumomab tiuxetan rotulada con ^{90}Y e ibritumomab tiuxetan que posee un agente radiosensibilizador de Gd acoplado a la misma para formar una mezcla.

X 2- Un método de administración de ibritumomab tiuxetan rotulado con ^{90}Y que comprende la administración a un paciente que necesita del mismo de (i) un ibritumomab tiuxetan rotulado con ^{90}Y modificado al cual está acoplado un agente de Gd radiosensibilizador, o (ii) una coadministración, tanto como mezcla como por separado, de la droga ibritumomab tiuxetan rotulada con ^{90}Y e ibritumomab tiuxetan que posee un agente de Gd radiosensibilizador acoplado al mismo.

3- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la droga y/o el ibritumomab tiuxetan radiosensibilizado están contenidos en o sobre un liposoma o una micela.

4- Un método para mejorar la eficacia de ibritumomab tiuxetan o ibritumomab tiuxetan ya rotulado con ^{90}Y que comprende tanto

10
JBS

- (i) a) la preparación de ibritumomab tiuxetan rotulado con Gd, que comprende la rotulación de ibritumomab tiuxetan con un agente de Gd radiosensibilizador o proveyendo ibritumomab tiuxetan ya rotulado con Gd, y
- b) la preparación de ibritumomab tiuxetan rotulado con ^{90}Y , que comprende la rotulación de ibritumomab tiuxetan con ^{90}Y o la provisión de ibritumomab tiuxetan ya rotulado con ^{90}Y , y
- X c) la administración a un paciente, tanto como mezcla entre sí o por separado, del ibritumomab tiuxetan rotulado con Gd y del ibritumomab tiuxetan rotulado con ^{90}Y ,

como

- (ii) a) la preparación de ibritumomab tiuxetan rotulado con Gd y ^{90}Y , que comprende la rotulación de ibritumomab tiuxetan con un agente de Gd radiosensibilizador y ^{90}Y , y
- X b) la administración a un paciente del ibritumomab tiuxetan rotulado con Gd y ^{90}Y .

5- Un método para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende tanto

- (i) a) la combinación de la droga con un agente radiosensibilizador, de manera que el agente radiosensibilizador quede acoplado a la droga, y
- X b) la administración de la droga a un paciente,

como

- (ii) a) la rotulación de un vehículo que posee esencialmente las mismas características dirigibles que la droga radiorotulada con un agente radiosensibilizador, y
- b) la administración a un paciente de la droga radiorotulada y del vehículo, tanto mezclados como separados.

X 6- Un método de administración de una droga terapéutica radiorotulada que comprende la administración a un paciente que necesita de la misma de

- (i) una droga radiorotulada a la cual está acoplado un agente de Gd radiosensibilizador, o
- (ii) una coadministración, tanto como mezcla como por separado, de la droga radiorotulada y de un vehículo que posee esencialmente las mismas características dirigibles que la droga radiorotulada a la cual está acoplado un agente de Gd radiosensibilizador.

X 7- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el vehículo y la droga radiorotulada tienen como objetivo el mismo epítipo en el cuerpo del paciente, o tanto el vehículo como la droga radiorotulada se localizan en el mismo lugar del cuerpo, o se acoplan a diferentes epítopes de la misma célula.

8- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el vehículo es una preparación de un anticuerpo,

21
JS

un biopolímero, un polímero, un liposoma o una micela, o una droga no polimérica.

9- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la droga posee a lo menos dos agentes enlazados a la misma, a lo menos uno de los mismos contiene un radiorótulo y a lo menos uno de los mismos contiene un radiosensibilizador.

10- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la droga es un quelato o contiene un quelato.

11- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la droga es una proteína, un polímero o biopolímero, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, ADN, ARN o un fragmento de los mismos, un carbohidrato o un compuesto dendrimérico.

12- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la droga comprende una mezcla de una droga radio-rotulada y un análogo de esta droga funciona como o contiene un radiosensibilizador, con la condición de que la droga radio-rotulada y el radiosensibilizador posean las mismas características dirigibles.

13- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radiorótulo es un emisor α , β o γ .

14- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radiorótulo es seleccionado entre el grupo de los lantánidos.

15- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radiorótulo es itrio.

16- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radiorótulo es un halógeno radioactivo o iodo.

17- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radiosensibilizador es o contiene gadolinio, iodo o boro, o es un agente de triiodobenceno, de borano o de carborano.

18- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radiorótulo está acoplado o enlazado a la droga mediante un quelato enlazado a la droga via un puente.

19- Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el quelante o el quelato comprende un agente de EDTA, DTPA o DOTA.

20- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la droga es un quelante o un quelato enlazado o sin enlazar que comprende MX-DTPA, fenil-DTPA, bencil-DTPA o CHX-DTPA.

21- Un método de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende la carga del quelante o del quelato con una mezcla de un isótopo radioactivo y gadolinio, cobalto o hierro en un anticuerpo; y/o comprende la carga del quelante o del quelato con una mezcla de itrio-90 y gadolinio, cobalto o hierro en un anticuerpo.

22- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la droga es ibritumomab tiuxetan.

23- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende el mezclado de una droga rotulada con un isótopo radioactivo con una droga análoga rotulada con gadolinio, cobalto o hierro; y/o comprende el mezclado de ibritumomab tiuxetan rotulado con itrio-90 con ibritumomab tiuxetan rotulado con gadolinio, cobalto o hierro.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

118

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, ítem 2

Referencia Internacional

PCT/B 2004/004428

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

30.12.2004

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

11.12.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional a IPK
A61K41/00, A61P35/00, A61K51/10

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo Nº I Fundamento del Informe
- ☐ Campo Nº II Prioridad
- ☒ Campo Nº III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☒ Campo Nº IV Carencia de uniformidad de la invención
- ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea
nl-2280 hr Rijswijk - Países Bajos
Tel.: +31 70 340 - 0; Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340-3018

Funcionario Apoderado

Gonzalez Ramon, N

Tel: +31 70 340-3488

Formulario PCT/ISA/237 (cartula) (enero 2004)

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/IB 2004/004438

HP

Campo N° I	Fundamento del Informe
1.	Con respecto al idioma, el Informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa. ☐ Este informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2.	Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el Informe fue confeccionado sobre la siguiente base: a. Tipo de material ☐ listado de secuencias ☐ tablas del listado de secuencias b. Forma del material ☐ en forma escrita ☐ en forma legible por computadora c. Momento de la presentación ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3.	☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4.	Comentarios adicionales

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/IB 2004/004428

30

Campo Nº III **No establecimiento de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones Nº 1 – 23 *en parte*

porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones Nº 25 – 36 se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.
- ☒ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº .
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
- | | |
|----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no fue suministrada |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| la forma legible por computadora | ☐ no fue suministrada |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, en esta forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

S1

Campo Nº IV Falta de uniformidad de la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación formulario (PCT/ISA/206), el solicitante
- ☒ ha pagado las tasas adicionales
- ☐ ha pagado las tasas adicionales bajo protesta
- ☐ no ha pagado las tasas adicionales
2. ☐ Este Organismo encontró que no se cumplen los requisitos de uniformidad de la invención y opta por no invitar al solicitante a pagar tasas adicionales
3. Este Organismo considera que los requisitos de uniformidad acordes con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3
- ☐ se cumplen
- ☒ no se cumplen por las siguientes razones:
- ver hoja adjunta
4. En consecuencia, este informe ha sido confeccionado con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☒ todas las partes
- ☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones Nº:

Campo Nº V Resolución fundada según regla PCT 43b/a.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución
- | | | | |
|--------------------------|----|-------------------|--------------------------|
| Novedad | Si | Reivindicaciones: | 1 – 4, 22 |
| | No | Reivindicaciones: | 5 – 21, 23 |
| Actividad inventiva | Si | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 23 |
| Aplicabilidad industrial | Si | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 23, ver hoja adjunta |
2. Documentos y aclaraciones:
- ver hoja adjunta

52

Con respecto al ítem III

No confección de informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 1 – 23 se refieren a un objeto que este Organismo considera cubierto por las prescripciones de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se confecciona ningún informe con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

Se hace notar al solicitante el hecho de que reivindicaciones o parte de reivindicaciones relacionadas con invenciones con respecto a las cuales no se confeccionó un informe de búsqueda no necesitan ser sometidas a un examen preliminar internacional (regla PCT 68.1(e)). El solicitante es advertido de que la política de la EPO cuando actúa como Organismo de Examen Preliminar Internacional es no llevar a cabo normalmente un examen preliminar sobre objetos que no han sido investigados. Este es el caso, sin importar si las reivindicaciones han sido enmendadas o no tras la recepción de informe de búsqueda o durante el procedimiento del capítulo II.

En la presente solicitud, el Organismo de Búsqueda Internacional ha restringido la investigación por las siguientes objeciones basadas en los artículos PCT 5 y 6.

Las reivindicaciones 5 – 23 incluyen un género de compuestos definidos solo por su función "droga terapéutica radiorotulada", "medio radiosensibilizador", "un vehículo que posee las mismas características de bombardeo que la droga radiorotulada" (reivindicaciones 5, 6, 9, 12); "funciones análogas a las de estas drogas o contiene un radio sensibilizador", "la droga radiorotulada y el radiosensibilizador poseen esencialmente las mismas características de bombardeo" (reivindicación 12); "el vehículo y la droga radiorotulada poseen el mismo epítipo como blanco en el cuerpo de un paciente", "localiza en el mismo lugar del cuerpo", "adjunta diferentes epítopes en la misma célula" (reivindicación 7), donde la relación entre las realizaciones estructurales de los miembros del género y tal función no fueron definidas.

En ausencia de tal relación revelada en la solicitud tal como fue presentada o que puede haber sido reconocida en base a informaciones ya disponibles para un experto en la materia, el artesano experto no puede saber como preparar y utilizar compuestos que carecen de definición estructural.

El hecho de que alguien pueda haber ensayado un compuesto de interés utilizando los ensayos descriptos no superan este defecto desde el momento en que no tenía conocimiento previo o que un compuesto determinado (otro que aquel que pueda ser especialmente revelado en una solicitud) pueda caer en el ámbito de lo que es reclamado. Esto requiere experimentaciones (un esfuerzo excesivo) para rastrear al azar compuestos indefinidos en actividades reivindicadas.

Por ello, las reivindicaciones no cumplen los requerimientos de los artículos PCT 5 y 6.

Más aún, las presentes reivindicaciones 1 – 23 se refieren a compuestos definidos haciendo referencias a características o propiedades vagas, como ser, "agente radiosensibilizador de Gd" (reivindicaciones 1, 2); "liposoma", "micelas" (reivindicaciones 3, 8); "radiorótulo", "radiosensibilizador" (reivindicación 9); "anticuerpo" (reivindicaciones 8, 11, 21); "biopolímero", "polímero", "droga no polimérica" (reivindicaciones 8, 11); "proteína", "fragmento de anticuerpo", "DNA", "un carbohidrato", "un compuesto dendrítmétrico" (reivindicación 11); "análogo a esta droga" (reivindicación 12). En realidad, las reivindicaciones contienen tanta opciones, variables y posibles permutaciones que se arriba a una falta de claridad acorde con el sentido del artículo PCT 6.

Las reivindicaciones cubren todos los compuestos que poseen estas características o propiedades, en tanto que la solicitud provee apoyo en el sentido del artículo PCT 6 y la revelación en el sentido del artículo PCT 5 para solo una cantidad muy pequeña de componentes.

59

En la presente solicitud se encuentra apoyo con respecto a la primera invención solo para aquellas partes que se relacionan con los compuestos efectivamente revelados en los ejemplos y aquellos mencionados específicamente por su nombre químico en las reivindicaciones 1, 2, 4, 13 – 17, 19 – 23.

El ISA no confecciona un informe con respecto al objeto que no está cubierto por el informe de búsqueda (regla PCT 86.1(e)).

Con respecto al ítem IV

Carencia de uniformidad de la invención

La presente solicitud carece de unidad de invención (regla PCT 13.1) por las siguientes razones:

El problema que subyace en esta invención es la inespecificidad y el elevado efecto dañino de la radiación externa sobre los tejidos normales en el tratamiento de tumores (página 2, párrafo 3).

Como solución a este problema varias composiciones contienen un agente radiosensibilizador tanto análogo a la droga radiorotulada como incorporado a la estructura de la misma droga radiorotulada, así como se proponen diversas combinaciones de las precedentes.

La realización común que relaciona las diferentes invenciones entre sí es la presencia de un agente radiosensibilizador conjugado con un vehículo que sea, con preferencia, un anticuerpo.

La WO 0043045 (documento D1) revela un agente radiosensibilizador (incluyendo lodo, boro, gadolinio) adjunto a un agente de bombardeo (incluyendo anticuerpos) para producir un sensibilizador radioconjugado (b). Se describen sitios de tratamiento tanto comunes como secuenciales. (ver página 11, renglones 11 – 32, figura B).

La WO 02060955 (documento D2) revela conjugados de anticuerpos con radionúclidos como ⁹⁰Y, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹²³I, ¹¹¹In via agentes quelantes bifuncionales como MX-DTPA, CHX-DTPA, DOTA O EDTA (ver página 29, renglones 18 – 21, página 30, párrafo 3 – página 31, párrafo 1; reivindicaciones 43, 44). Los anticuerpos rotulados son utilizados junto con drogas radiosensibilizadoras de conjugados de anticuerpos y acompañado por otras radiolnmunoterapias sistémicas con el mismo anticuerpo de bombardeo. Una variación incluye el acople del radionúclido al inmunconjugado radiosensibilizado, brindando así la conveniencia de una única droga (ver página 36, párrafo 3 – página 37, párrafo 1).

La idea de proveer una composición que comprende un agente radiosensibilizador en un conjugado con un vehículo, con preferencia, con un anticuerpo, es conocida en el estado de la técnica, y no puede servir como único concepto inventivo general que relaciona los objetos en los cuales la solicitud ha sido dividida.

Como no existen otras realizaciones técnicas que puedan cumplir el papel de realización técnica especial en el sentido de la regla PCT 13, la presente solicitud carece de uniformidad de invención, conteniendo los siguientes objetos:

1. Reivindicaciones 1- 11, 13 – 22 en parte

Procedimiento para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende la modificación de la droga acoplando un agente radiosensibilizador a la misma. Excluyendo el objeto de las invenciones 2, 3.

2. Reivindicaciones 12, 23 completa, 1 – 11, 13 – 22 en parte

Procedimiento para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende la combinación de la droga con un vehículo que posee las mismas características de bombardeo que la droga rotulada con un agente radiosensibilizador en lugar del radiorótulo. Excluyendo el objeto de las invenciones 1, 3.

3. Reivindicaciones 1 – 4 en parte

Procedimiento para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende: a) modificar la droga adjuntando un agente radiosensibilizador al mismo, y b) combinar también la droga con un vehículo que posee las mismas características de bombardeo que la droga rotulada con un agente radiosensibilizador en lugar del radiorótulo. Excluyendo el objeto de las invenciones 2, 3.

La regla PCT 13.2 requiere que todas las alternativas reivindicadas posean una propiedad o actividad común, y que esté presente una estructura común, es decir, un elemento estructural es compartido por todas las alternativas, o todas alternativas pertenecen una clase reconocida de compuestos químicos en el estado de la técnica al cual pertenece la invención. En el presente caso, se alega que los compuestos definidos por la fórmula reivindicada comparten una actividad terapéutica común. Cada uno de los grupos de compuestos listados representa una mera alternativa caracterizada por su realización técnica especial, definiendo la contribución que cada una de las invenciones reivindicadas, consideradas como un todo, hacen al estado de la técnica, lo que es una realización estructuralmente distintiva de cada grupo. Tal parece que no existe una relación técnica entre las realizaciones técnicas especiales que caracterizan los grupos estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados en la presente solicitud. No se pueden identificar realización(ciones) técnica(s) que pueda(n) ser considerada(s) una realización técnica especial involucrada en la relación técnica entre las diferentes invenciones.

Con respecto al ítem V

Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 – 23 en la cuestión de si las mismas poseen aplicabilidad industrial no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones destinado al uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero permite, no obstante, reivindicaciones para un compuesto conocido en su primer uso en tratamientos médicos y el uso de tal compuesto en la manufactura para nuevos tratamientos médicos.

En esta notificación se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 00/43045 A (PHOTOGEN, INC) 27 de julio de 2000
- D2: WO 02/060955 A (IDEC PHARMACEUTICALS CORPORATION; BRASLAVSKY, GARY, R; HANNA, NABIL; C) 8 de agosto de 2002
- D3: ANSELL S. M. ET AL.: BLOOD, vol. 98, N° 11, noviembre de 2001 (2001.11), pp. 604^a – 605^a, XP008055366

Novedad (artículo PCT 33(2)):

El objeto de las reivindicaciones 5 – 21, 23 no es novedoso en el sentido del artículo 33(2). Las razones para ello son las siguientes:

D1 revela un agente radiosensibilizador (que incluye iodo, boro, gadolinio) acoplado a un agente de bombardeo (que incluye anticuerpos) para producir un conjugado sensibilizador (a) y un agente radioactivo acoplado a un agente de bombardeo similar, para producir un radioconjugado (b). Se describe el transporte a los sitios de tratamiento tanto entre los mismos como secuencialmente (ver página 11, renglones 11 – 32, figura 3B). El vehículo de transporte puede ser una micela, un liposoma o una nanopartícula (ver reivindicaciones 56, 57, 64, 65).

En consecuencia, el objeto de las presentes reivindicaciones 5 – 21, 23 no es novedoso con respecto a D1.

D2 revela conjugados de anticuerpos con radionúclidos como ⁹⁰Y, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹²³I, ¹¹¹In via agentes quelantes bifuncionales como MX-DTPA, CHX-DTPA, DOTA o EDTA (ver página 29, renglones 18 – 21, página 30, párrafo 3 – página 31, párrafo 1; reivindicaciones 43, 44). Los anticuerpos rotulados son utilizados junto con drogas radiosensibilizadoras de conjugados de anticuerpos y acompañado por otras radioinmunoterapias sistémicas con el mismo anticuerpo de bombardeo. Una variación incluye el acople del radioisótopo al Inmunoconjugado radiosensibilizado, brindando así la conveniencia de una única droga (ver página 36, párrafo 3 – página 37, párrafo 1).

En consecuencia, el objeto de las presentes reivindicaciones 5 – 21, 23 no se considera novedoso.

Actividad Inventiva (artículo PCT 33(3)):

En caso de que el solicitante supere las objeciones expuestas anteriormente, se debe demostrar una actividad inventiva del objeto de las presentes reivindicaciones 1 – 23 (artículo PCT 33(3))

De acuerdo con la descripción, (página 2, párrafo 3), el problema que subyace en la presente

El problema que subyace en esta invención es la inespecificidad y el elevado efecto dañino de la radiación externa sobre los tejidos normales en el tratamiento de tumores (página 2, párrafo 3).

Como solución a este problema se propone un método para mejorar la eficacia de la droga terapéutica radiorotulada que comprende la modificación de la droga acoplando un agente radiosensibilizador a la misma.

El documento D2 discutido previamente, que puede ser considerado el estado de la técnica más cercano, revela un radiolabelado terapéutico acoplado a un inmunoconjugado radiosensibilizado que brinda la conveniencia de una droga única (ver página 36, párrafo 3 – página 37, párrafo 1).

D2 revela la primera invención reivindicada idénticamente a la presente y, por ello, a la luz de D2, el objeto de las presentes reivindicaciones 5 – 21, 23 es obvio para el experto en la materia.

La diferencia entre D2 y el objeto de las presentes reivindicaciones 1 - 4, 22 es el uso particular de ⁹⁰Y rotulado ibritumomab tiuxetan como droga terapéutica.

D3 revela una radioinmunoterapia con Zevalin (⁹⁰Y rotulado ibritumomab tiuxetan). Además, los regímenes de quimioterapia subsiguientes son bien tolerados tras una radioinmunoterapia con Zevalin para linfoma no Hodgkin (ver resumen).

En consecuencia, el experto en la materia contempla fácilmente el uso de ⁹⁰Y rotulado ibritumomab tiuxetan como un anticuerpo alternativo apropiado a los fines de obtener una mejora en la eficacia de la radioterapéutica, como se describe en D2, con lo que no se basa en una actividad inventiva.

Además, se hace notar al solicitante el hecho de que todas las realizaciones cubiertas por las reivindicaciones satisfacen el criterio de actividad inventiva.

Cuando la actividad inventiva está basada únicamente en la obtención de un efecto técnico, tal como el mejoramiento de la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada, todas las realizaciones de la reivindicación independiente 1 exhiben esencialmente este efecto.



No obstante, es evidente que la cantidad de compuestos que comprenden grupos incluidos como "droga radioterapéutica radiorotulada", "agente radiosensibilizador", "un vehículo que posee las mismas características de bombardeo que la droga radiorotulada" (reivindicaciones 5, 6, 9, 12), "funciones análogas a las de esta droga o contiene un radiosensibilizador", "la drogaradiorotulada y el radiosensibilizador poseen esencialmente las mismas características de bombardeo" (reivindicación 12), "el vehículo y la droga radiorotulada poseen el mismo epítipo como blanco en el cuerpo de un paciente", "localiza en el mismo lugar del cuerpo", "acoplado a diferentes epítipes en la misma célula" (reivindicación 7), "agente radiosensibilizador de Gd" (reivindicaciones 1, 2); "liposoma", "micelas" (reivindicaciones 3, 8); "radiorótulo", "radiosensibilizador" (reivindicación 9); "anticuerpo" (reivindicaciones 8, 11, 21); "biopolímero", "polímero", "droga no polimérica" (reivindicaciones 8, 11); "proteína", "fragmento de anticuerpo", "DNA", "un carbohidrato", "un compuesto dendrímérico" (reivindicación 11); "análogo a esta droga" (reivindicación 12) es tal que difícilmente todas ellas posean el efecto reivindicado.

En consecuencia, como parte del objeto de las reivindicaciones 1 – 23 no exhibe este efecto técnico especial de una manera creíble, el objeto no puede involucrar actividad inventiva.

En consecuencia, no se puede reconocer actividad inventiva para el objeto de las reivindicaciones 1 - 23.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

51

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2004/004428

International filing date (day/month/year)
13.12.2004

Priority date (day/month/year)
11.12.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K41/00, A61P35/00, A61K51/10

Applicant
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Gonzalez Ramon, N

Telephone No. +31 70 340-3468



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2004/004428

SP

Box No. | Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

GA

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-23 in part

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-23 in relation to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 5-23 i part
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

- ☐ has not been furnished

- ☐ does not comply with the standard

the computer readable form

- ☐ has not been furnished

- ☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2004/004428

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
 - ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3
 - ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
 - ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-4,22
	No: Claims	5-21,23
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-23
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-23 see separate sheet.

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

In the present application, the International Searching Authority has restricted the search under the following objections under Articles 5 and 6 PCT:

Claims 5-23 encompass a genus of compounds defined only by their function "therapeutic radiolabeled drug", "radiosensitizer moiety", "a carrier having the same targeting characteristics as the radiolabeled drug" (claims 5, 6, 9, 12); "analogue of this drug functions or contains a radiosensitizer", "the radiolabeled drug and the radiosensitizer have substantially the same targeting characteristics" (claim 12); "the carrier and the radiolabeled drug have as a target in a body of a patient the same epitope", "localize in the same site in the body", "attach to different epitopes on the same cell" (claim 7) wherein the relationship between the structural features of the members of the genus and said function have not been defined.

In the absence of such a relationship either disclosed in the as-filed application or which would have been recognized based upon information readily available to one skilled in the art, the skilled artisan would not know how to make and use compounds that lack structural definition.

The fact that one could have assayed a compound of interest using the described assays does not overcome this defect since one would have no knowledge beforehand as to whether or not any given compound (other than those that might be particularly disclosed in an application) would fall within the scope of what is claimed. It would require undue experimentation (be an undue burden) to randomly screen undefined compounds for the claimed activity.

Therefore, the claims do not fulfil the requirements of Art. 5 and Art. 6 PCT.

Moreover present claims 1-23 relate to compounds defined by reference to vague characteristics or properties, namely "radiosensitizing Gd moiety" (claims 1, 2); "liposome", "micelle" (claims 3, 8); "radiolabel", "radiosensitizer" (claim 9); "antibody" (claims 8, 11, 21); "biopolymer", "polymer", "non-polymeric drug" (claims 8, 11); "protein", "antibody fragment", "DNA", "RNA", "a carbohydrate", "a dendrimeric compound" (claim 11); "analogue of this drug" (claim 12). In fact, the claims contain so many options, variables and possible permutations that a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises.

The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds.

Support with regard to the first invention is only to be found in the present application for those parts relating to the compounds effectively disclosed in the examples and those specifically mentioned by chemical name in claims 1, 2, 4, 13-17, 19-23.

No opinion will be formulated by the ISA in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT)

Re Item IV

Lack of unity of invention

The present application lacks unity of invention (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

The problem underlying the present invention is the unespecificity and highly damaging effect of external radiation to normal tissue in the treatment of tumours (page 2, paragraph

3).

As solution to this problem several compositions containing a radiosensitizing moiety either as analogue of the radiolabeled drug or incorporated in the same radiolabeled drug construct as well as diverse combinations of the above are proposed.

The common feature linking the different inventions together is the presence of a radiosensitizer moiety in a conjugate with a carrier preferably being an antibody.

Prior art documents:

WO0043045 (document D1) discloses a radiosensitizer moiety (including iodine, boron, gadolinium) attached to a targeting moiety (including antibodies) to produce a sensitizer conjugate (a) and a radioactive moiety attached to a similar targeting moiety to produce a radioconjugate (b). Delivery either together or sequentially to the treatment site is described (see page 11, lines 11-32, figure 3B).

The delivery vehicle can be a micelle, liposome or nanoparticle (see claims 56, 57, 64, 65)

WO02060955 (document D2) describes antibody conjugates with radioisotopes as ^{90}Y , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{111}In via bifunctional chelating agents as MX-DTPA, CHX-DTPA, DOTA or EDTA (see page 29, lines 18-21; page 30, paragraph 3- page 31, paragraph 1; claims 43, 44). The labelled antibodies are used in conjunction with radiosensitizing drugs antibody conjugates and further systemic radioimmunotherapy with the same targeting antibody is accomplished. A variation embraces the attachment of the therapeutic radioisotope to the radiosensitized immunoconjugate thereby providing the convenience of a single drug (see page 36, paragraph 3, page 37, paragraph 1).

The idea to provide a composition comprising a radiosensitizer moiety in a conjugate with a carrier preferably being an antibody is known in the prior art, and cannot serve as single general inventive concept linking the individual subjects in which the application has been divided.

As there is no other technical feature which could fulfil the role of special technical feature in the sense of rule 13 PCT, the present application lacks unity of invention, containing the

following subjects.

1. Claims 1-11, 13-22 in part

Method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising modifying the drug by attaching a radiosensitizing moiety to it. Excluding the subject matter of inventions 2,3

2. Claims 12, 23 complete; 1-11, 13-22 in part

Méthod for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising combining the drug with a carrier with the same targeting characteristics as the drug labelled with a radiosensitizer moiety instead of the radiolabel. Excluding the subject matter of inventions 1, 3.

3. Claims 1-4 in part

Method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising a) modifying the drug by attaching a radiosensitizing moiety to it and b) further combining the drug with a carrier with the same targeting characteristics as the drug labelled with a radiosensitizer moiety instead of the radiolabel. Excluding the subject matter of inventions 2, 3.

Rule 13.1 PCT requires that all the claimed alternatives have a common property or activity, and a common structure is present, i.e. a significant structural element is shared by all alternatives, or all alternatives belong to a recognised class of chemical compounds in the art to which the invention pertains. In the present case, the compounds defined by the claimed formulae allegedly share a common therapeutic activity. Each of the groups of compounds listed, represents a mere alternative characterised by its own special technical feature, defining the contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art, which is the structurally distinctive feature of each group. There appears to be no technical relationship between the special technical features characterising the structurally different groups of compounds claimed in the present application. No further technical feature(s) can be identified which may be regarded as a

special technical feature involved in the technical relationship between the different inventions. (5)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 1-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The following documents (D) are referred to in this communication:

- D1: WO 00/43045 A (PHOTOGEN, INC) 27 July 2000
- D2: WO 02/060955 A (IDEC PHARMACEUTICALS CORPORATION;
BRASLAWSKY, GARY, R; HANNA, NABIL; C) 8 August 2002
- D3: ANSELL S. M. ET AL: BLOOD, vol. 98, no. 11, November 2001 (2001-11),
pages 604A-605A, XP008055366

Novelty (Art 33 (2) PCT)

The subject-matter of claims 5-21, 23 is not new in the sense of Article 33(2) PCT. The reasons therefore are the following:

D1 discloses a radiosensitizer moiety (including iodine, boron, gadolinium) attached to a targeting moiety (including antibodies) to produce a sensitizer conjugate (a) and a radioactive moiety attached to a similar targeting moiety to produce a radioconjugate (b). Delivery either together or sequentially to the treatment site is described (see page 11, lines 11-32, figure 3B).

The delivery vehicle can be a micelle, liposome or nanoparticle (see claims 56, 57, 64, 65)

Consequently the subject matter of present claims 5-21, 23 is not novel over D1. 6b

D2 discloses antibody conjugates with radioisotopes as ^{90}Y , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{111}In via bifunctional chelating agents as MX-DTPA, CHX-DTPA, DOTA or EDTA (see page 29, lines 18-21; page 30, paragraph 3- page 31, paragraph 1; claims 43, 44). The labelled antibodies are used in conjunction with radiosensitizing drugs antibody conjugates and further systemic radioimmunotherapy with the same targeting antibody is accomplished. A variation embraces the attachment of the therapeutic radioisotope to the radiosensitized immunoconjugate thereby providing the convenience of a single drug (see page 36, paragraph 3, page 37, paragraph 1).

Therefore rendering the subject matter of present claims 5-21, 23 not novel.

Inventive step (Art 33(3) PCT)

Should the applicant overcome the above raised objections, an inventive step has to be demonstrated for the subject matter of present claims 1-23 (Art 33(3) PCT).

According to the description (page 2, paragraph 3), the problem underlying the present invention is the unespecificity and highly damaging effect of external radiation to normal tissue in the treatment of tumours.

As solution to this problem a method for improving the efficacy of the therapeutic radiolabeled drug comprising modifying the drug by attaching a radiosensitizing moiety to it is proposed.

Previously discussed document D2, which can be considered the closest prior art, discloses a therapeutic radioisotope attached to a radiosensitized immunoconjugate thereby providing the convenience of a single drug (see page 36, paragraph 3, page 37, paragraph 1).

D2 document discloses the first invention identically claimed as present on file and therefore the subject matter of present claims 5-21, 23 is obvious for the skilled person in view of D2.

The difference between D2 and the subject matter of present claims 1-4, 22 is the particular use of Y90 labelled ibritumomab tiuxetan as the radiotherapeutic drug. (2)

D3 describes radioimmunotherapy with Zevalin (90Y labelled ibritumomab tiuxetan). Furthermore the subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with Zevalin for Non-Hodgkin lymphoma (see abstract)

Consequently the skilled person would have easily contemplated the use of 90Y ibritumomab tiuxetan as a suitable alternative antibody in order to achieve improved efficacy of the radiotherapeutic as described by D2 not relying in an inventive skill.

Furthermore, the attention of the applicant is also drawn to the fact that all embodiments covered by the claims should satisfy the criteria of inventive step.

When the inventive step is solely based on the achievement of a technical effect, such as the improvement in the efficacy of the therapeutic radiolabeled drug, substantially all embodiments of independent claim 1 should exhibit this effect.

However, it is evident that the number of compounds comprising groups encompassed under "therapeutic radiolabeled drug", "radiosensitizer moiety", "a carrier having the same targeting characteristics as the radiolabeled drug" (claims 5, 6, 9, 12); "analogue of this drug functions or contains a radiosensitizer", "the radiolabeled drug and the radiosensitizer have substantially the same targeting characteristics" (claim 12); "the carrier and the radiolabeled drug have as a target in a body of a patient the same epitope", "localize in the same site in the body", "attach to different epitopes on the same cell" (claim 7); "radiosensitizing Gd moiety" (claims 1, 2); "liposome", "micelle" (claims 3, 8); "radiolabel", "radiosensitizer" (claim 9); "antibody" (claims 8, 11, 21); "biopolymer", "polymer", "non-polymeric drug" (claims 8, 11); "protein", "antibody fragment", "DNA", "RNA", "a carbohydrate", "a dendrimeric compound" (claim 11); "analogue of this drug" (claim 12) is such that it is unlikely that all of them possess the effect claimed.

Therefore, as part of the subject matter of claims 1-23 does not exhibit this particular technical effect in a credible manner, said subject matter cannot involve inventive step.

Consequently an inventive step for the subject matter of claims 1-23 cannot be

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/IB2004/004428

acknowledged.

60

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 BERLX-0326-WO	PROCEDER Ver notificación del envío del Informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/230), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia Internacional PCT/IB 2004/004428	Fecha de presentación Internacional 13.12.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 11.12.2003
*Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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, 7 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 reivindicaciones 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:

Conjugado radiosensibilizador destinado a mejorar la eficacia de drogas radiorotuladas

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 .

☐ 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

Campo II: Observaciones porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones N°:
a pesar de que las reivindicaciones 1 – 23 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda fue llevada a cabo y se basó sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en concordancia con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:
ver hoja adjunta

1. ☒ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

Otras informaciones continuadas de PCT/ISA/210

Este Organismo de Búsqueda Internacional ha encontrado múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. reivindicaciones: 1 – 11, 13- 22 en parte

Método para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada

1. reivindicaciones: 1 – 11, 13- 22 en parte

Procedimiento para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende la modificación de la droga acoplando un agente radiosensibilizador a la misma. Excluyendo el objeto de las invenciones 2, 3.

2. Reivindicaciones 12, 23 completas, 1 – 11, 13 – 22 en parte

Procedimiento para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende la combinación de la droga con un vehículo que posee las mismas características de bombardeo que la droga rotulada con un agente radiosensibilizador en lugar del radiorótulo. Excluyendo el objeto de las invenciones 1, 3.

3. Reivindicaciones 1 – 4 en parte

Procedimiento para mejorar la eficacia de una droga terapéutica radiorotulada que comprende: a) modificar la droga adjuntando un agente radiosensibilizador al mismo, y b) combinar también la droga con un vehículo que posee las mismas características de bombardeo que la droga rotulada con un agente radiosensibilizador en lugar del radiorótulo. Excluyendo el objeto de las invenciones 2, 3.

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/IB 2004/004428
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD A61K41/00 A61P35/00 A61K51/10 Según la clasificación Internacional de patentes (IPK) o la clasificación Internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINA, WPI Data, PAJ		
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)	WO 00/43045 A (PHOTOGEN INC.) 27 de julio de 2000 (2000.07.27) Página 11, renglones 11 – 32, reivindicaciones 56, 57, 64, 65; Figure 3b	5 – 21, 23
X	WO 02/060955 A (IDEC PHARMACEUTICALS CORPORATION; BRASLAVSKY, GARY F; HANNA, NABIL C) 8 de agosto de 2002 (2002.08.08) página 29, renglones 18 – 21 página 30, párrafo 1 – página 31, línea 2	5 – 21, 23
Y	página 36, párrafo 3 – página 37, párrafo 1; reivindicaciones 43, 44	1 – 23
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" 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 es indicada 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 19 de enero de 2006		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 27.01.2006
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tlx 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Gonzalez Ramon, N

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/IB 2004/004428

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las plazas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
Y	ANSELL S. M. ET AL.: "Subsequent chemotherapy regimens are well tolerate after radioimmunotherapy with zevalin for Non-Hodgkin lymphoma! BLOOD vol. 98, N° 11, noviembre 2001 (2001.11) páginas 604A – 605A, SP008055366 resumen	1 - 23
A	WO 01/72958 A(BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER; FRANGIONI, JOHN, V; CANTLEY, LEW) 4 de octubre de 2001 (2001.10.04) página 26 página 28, renglones 14 – 20; reivindicaciones 15 – 17	1 – 23
P, Y	GOLDENBERG D. M.: "Advancing role of radiolabeled antobodies in the therapy of cancer" CANCER IMMUNOL IMMUNOTHER vol. 52, 2003, páginas 281 – 296, XP008055232 página 288, columna 1	1 – 11, 13 – 22
P, X	EVENES A. M. ET AL.: "RADIOIMMUNOTHERAPY IN Non-Hodgkin's lymphoma: trials of Yttrium-90-labeled ibitrumomab tixetan and beyond" CLINICAL LYMPHOMA vol. 5, octubre 2004, (2004.10), páginas S11 – S15, XP008055257 página S14, columna 1, párrafo 3	1 – 23
T	"Treatment of Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with radiolabeled antibodies (mAbs) SEMIN NUCL MED, vol 35, 2005, páginas 202, 211, XP005019242 resumen página 208, columna 2	1 – 23
P, Y	ROBERT F. ET AL.: "chemotherapy tolerance after radioimmunotherapy with 90Y-CC49 monoclonal antibody in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical effects and hematologic toxicity" CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, vol 18, 2003, páginas 317 – 325, XP008055231 página 318, columna 2 – párrafo 2; figura 1 página 320, columna 1 página 324, columna 2	1 – 23
Y	O'DONNELL R T ET AL.: "COMBINED MODALITY RADIOTHERAPY FOR HUMAN PROSTATE CANCER XENOGRAFTS WITH TAXANES AND 90YTTRIUM-DOTA-PEPTIDE-CHL6" PROSTATE, WYLEY-LISS, NEW YORK, NY, US, vol. 50, N° 1 1 de enero de 2002 (2002.01.01) páginas 27 – 37, XP008027682 ISSN: 0270-4137 ver discusión resumen	1 – 23
P, Y	GOLD D. V.: "Combined 90Yttrium-DOTA-labeled PAM4 antibody radioimmunotherapy and gemcitabine radiosensitization for the treatment of a human pancreatic cancer xenograft" INT. J. CANCER, vol 109, 2004, páginas 618 – 626, XP008056317 página 619, columna 1, párrafo 3 página 624, columna 2	1 – 23
P, X	WO 2004/016753 A (HUMAN GENOME SCIENCES, INC. SALCEDO, THEODORA; RUBEN, STEVEN, M; ROSEN) 28 de febrero de 2004 resumen página 216, párrafo 1, reivindicaciones 1 – 7 frase 30 página 208, párrafo 1	1 – 3, 5 – 23

23

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/IB 2004/004428

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO	0043045	A	27.07.2000	AU	2972500 A	07.08.2000
				BR	0007692 A	08.11.2001
				CA	2358989 A1	27.07.2000
				CN	1337886 A	27.02.2002
				EP	1146912 A1	24.10.2001
				JP	2002535291 T	22.10.2002
WO	02060955	A	08.08.2002	BR	A	19.04.2005
				CA	A1	08.08.2002
				CN	A	05.05.2004
				EP	AZ	02.01.2004
				JP	T	03.02.2005
				MX	A	05.05.2004
WO	0172958	A	04.10.2001	NO	A	25.08.2003
				AU	A	08.10.2001
WO	2004016753	A	26.08.2004	AU	A1	03.03.2004
				CA	A1	26.02.2004
				EP	A2	01.08.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BERLX-0326-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2004/004428	International filing date (day/month/year) 13/12/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/12/2003
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

RADIOSENSITIZER CONJUGATE TO IMPROVE THE EFFICACY OF RADIOLABELED DRUGS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2004/004428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K41/00 A61P35/00 A61K51/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/43045 A (PHOTOGEN, INC) 27 July 2000 (2000-07-27) page 11, lines 11-32; claims 56,57,64,65; figure 3b	5-21,23
X	WO 02/060955 A (IDEC PHARMACEUTICALS CORPORATION; BRASLAWSKY, GARY, R; HANNA, NABIL; C) 8 August 2002 (2002-08-08) page 29, lines 18-21 page 30, paragraph 3 - page 31, line 2 page 36, paragraph 3 - page 37, paragraph 1; claims 43,44	5-21,23
Y		1-23
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2006

Date of mailing of the international search report

27/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. <i>21</i>
Y	ANSELL S. M. ET AL: "Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with Zevalin for Non-Hodgkin lymphoma" BLOOD, vol. 98, no. 11, November 2001 (2001-11), pages 604A-605A, XP008055366 abstract	1-23
A	WO 01/72958 A (BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER; FRANGIONI, JOHN, V; CANTLEY, LEW) 4 October 2001 (2001-10-04) page 26 page 28, lines 14-20; claims 15-17	1-23
P,Y	GOLDENBERG D. M.: "Advancing role of radiolabeled antibodies in the therapy of cancer" CANCER IMMUNOL IMMUNOTHER, vol. 52, 2003, pages 281-296, XP008055232 page 288, column 1	1-11, 13-22
P,X	EVENS A. M. ET AL: "Radioimmunotherapy in Non-Hodgkin's lymphoma: trials of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan and beyond" CLINICAL LYMPHOMA, vol. 5, October 2004 (2004-10), pages S11-S15, XP008055257 page S14, column 1, paragraph 3	1-23
T	"Treatment of Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with radiolabeled antibodies (mAbs)" SEMIN NUCL MED, vol. 35, 2005, pages 202-211, XP005019242 abstract page 208, column 2	1-23
P,Y	ROBERT F. ET AL: "Chemotherapy tolerance after radioimmunotherapy with 90Y-CC49 monoclonal antibody in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical effects and hematologic toxicity" CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 18, 2003, pages 317-325, XP008055231 page 318, column 2, paragraph 2; figure 1 page 320, column 1 page 324, column 2	1-23

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	O'DONNELL R T ET AL: "COMBINED MODALITY RADIOIMMUNOTHERAPY FOR HUMAN PROSTATE CANCER XENOGRAFTS WITH TAXANES AND 90YTTRIUM-DOTA-PEPTIDE-CHL6" PROSTATE, WILEY-LISS, NEW YORK, NY, US, vol. 50, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 27-37, XP008027582 ISSN: 0270-4137 see discussion abstract	1-23
P,Y	GOLD D. V.: "Combined 90Yttrium-DOTA-labeled PAM4 antibody radioimmunotherapy and gemcitabine radiosensitization for the treatment of a human pancreatic cancer xenograft" INT J. CANCER, vol. 109, 2004, pages 618-626, XP008055317 page 619, column 1, paragraph 3 page 624, column 2	1-23
P,X	WO 2004/016753 A (HUMAN GENOME SCIENCES, INC; SALCEDO, THEODORA; RUBEN, STEVEN, M; ROSEN) 26 February 2004 (2004-02-26) abstract page 216, paragraph 1; claims 1-7 sentence 30 page 208, paragraph 1	1-3,5-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/004428

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11,13-22 in part

Method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising modifying the drug by attaching a radiosensitizing moiety to it. Excluding the subject matter of inventions 2,3

2. claims: 12, 23 complete 1-11, 13-22 in part

Method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising combining the drug with a carrier with the same targeting characteristics as the drug labeled with a radiosensitizer moiety instead of the radiolabel. Excluding the subject matter of inventions 1, 3.

3. claims: 1-4 in part

Method for improving the efficacy of a therapeutic radiolabeled drug comprising a) modifying the drug by attaching a radiosensitizing moiety to it and b) further combining the drug with a carrier with the same targeting characteristics as the drug labeled with a radiosensitizer moiety instead of the radiolabel. Excluding the subject matter of inventions 2, 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/004428

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0043045	A	27-07-2000	AU 2972500 A	07-08-2000
			BR 0007692 A	06-11-2000
			CA 2358989 A1	27-07-2000
			CN 1337886 A	27-02-2002
			EP 1146912 A1	24-10-2001
			JP 2002535291 T	22-10-2002
WO 02060955	A	08-08-2002	BR 0206985 A	19-04-2005
			CA 2436092 A1	08-08-2002
			CN 1494553 A	05-05-2004
			EP 1373321 A2	02-01-2004
			JP 2005503109 T	03-02-2005
			MX PA03006771 A	05-05-2004
			NO 20033387 A	25-09-2003
WO 0172958	A	04-10-2001	AU 4960801 A	08-10-2001
WO 2004016753	A	26-02-2004	AU 2003259835 A1	03-03-2004
			CA 2494372 A1	26-02-2004
			EP 1534336 A2	01-06-2005



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

☒ N
☒ N
☒ N
☒ N
☒ N

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

FERNANDO BEJARANO
Firma Responsable

Fecha 8-JUN-6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

OLARTERAISBECK SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO Rad: 06-055566-00000-0000 Fe: 2005-05-08 17:10:48 Dep. 2020 NUECREACIONES TRL 11 PATENTE EYE: 378 FASE NACIONAL II Act 411 PRESENTACION Folios: 31	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO Rad: 06-055566-00000-0000 Fe: 2005-05-08 17:10:48 Dep. 2020 NUECREACIONES TRL 11 PATENTE EYE: 1 NEGOCIO COSTO Act 411 PRESENTACION Folios: 61
---	---

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.
 ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.
 ☒ Capítulo II.

1
SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING AKTIENGESellschaft
 Dirección: Möllerstrasse 178, 13353, Berlín
Alemania
 Nacionalidad o Domicilio: ALEMANIA
 Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____
 E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____

Número _____

2
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: 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 Bta
TP 135.799

3
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: WERNER KRAUSE
 Dirección: Turnfalkenstrasse 39a, 13342 Berlín, Alemania
 Nacionalidad o Domicilio: Alemana

4 **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/004428 Fecha Diciembre 13, 2004
 Publicación Internacional No. WO 2005/056058 Fecha Junio 23, 2005

5 **Título (54): MÉTODO PARA MEJORAR LA EFICACIA DE DROGAS TERAPÉUTICAS**
RADIODOTULADAS.

6 **Clasificación Internacional (51) A61K 51/00**

7 **Prioridad** (33) País de Origen : US (32) Fecha : Diciembre 11, 2003 (31) Número de Solicitud : 60/528,473

-18
H2**Reivindicaciones**

1- Un método para mejorar la eficacia de la droga ibritumomab tiuxetan rotulada con ^{90}Y que comprende tanto

- (i) la modificación de la droga acoplando un agente radiosensibilizador de Gd a la misma molécula, como
- (ii) la combinación de la droga ibritumomab tiuxetan rotulada con ^{90}Y e ibritumomab tiuxetan que posee un agente radiosensibilizador de Gd acoplado a la misma para formar una mezcla.

X 2- Un método de administración de ibritumomab tiuxetan rotulado con ^{90}Y que comprende la administración a un paciente que necesita del mismo de

- (i) un ibritumomab tiuxetan rotulado con ^{90}Y modificado al cual está acoplado un agente de Gd radiosensibilizador, o
- (ii) una coadministración, tanto como mezcla como por separado, de la droga ibritumomab tiuxetan rotulada con ^{90}Y e ibritumomab tiuxetan que posee un agente de Gd radiosensibilizador acoplado al mismo.

3- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la droga y/o el ibritumomab tiuxetan radiosensibilizado están contenidos en o sobre un liposoma o una micela.

4- Un método para mejorar la eficacia de ibritumomab tiuxetan o ibritumomab tiuxetan ya rotulado con ^{90}Y que comprende tanto

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

85

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING ANTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	06 55566
	Solicitud internacional	PCT/IB2004/004428
	Fecha inicio fase nacional	11/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	..-10175

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

86
AS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055566-00000-0000
Fec: 2006-05-08 17:10:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
TIT. 11. PATENTE
EYE 379 FASENACIONALII
Act411 PRESENTACION Folio 61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 42,974
FECHA : JUNIO 7 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332395	06/06/2006	4,837,000.00

C O N C E P T O

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

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____