

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **8481** de **17 de julio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

Señor(a)
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA C-TERMINAL”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/067165

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): 18/12/2015, US, 62/269,138

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 7 de mayo de 2020, bajo el número NC2018/0005876, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 79 del radicado N° NC2018/0005876 del 7 de mayo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener modificaciones enzimáticas específicas del sitio de las inmunoglobulinas para crear conjugados que tengan un índice de conjugación predecible que permita la creación de conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) con una relación de fármaco a anticuerpo (DAR) relativamente homóloga.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para generar una inmunoglobulina conjugada, en donde dicho método comprende, incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal, el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara debido a que no es evidente que los métodos A y B son alternativos, más no representan dos etapas de un mismo método. Se



Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

sugiere mejorar la redacción para que quede claro que se trata de dos métodos alternativos ya que la conjunción “o” que separa el método A del B no es muy visible y genera confusión.

- Las reivindicaciones 1 y 38 no son claras porque no mencionan el o los residuos de aminoácidos que ocupan la posición adyacente a la lisina C-terminal, si bien hay varios aminoácidos que pueden ir en esta posición, el solicitante demostró que algunos residuos como E, D, P, no permiten la conjugación eficiente (Tabla 5) y que para los residuos R y K, fue necesario agregar una L adicional para permitir la conjugación (Tabla 6). Se sugiere aclarar los residuos de aminoácidos que ocupan la posición adyacente a la lisina C-terminal.
- La reivindicación 32 no es clara, toda vez que se refiere a “El método de la reivindicación 1 2”, por lo que no es claro si se refiere a la reiv. 12, a la 1 o a la 2. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 79 no es clara ni concisa debido a que reclama la misma materia de las reiv. 38 a 74. Además, define la inmunoglobulina conjugada en términos de su proceso de obtención y esto sólo es permisible en los casos en los que el producto no pueda definirse de otra manera, lo cual no aplica. Se sugiere no repetir materia y definir el producto mediante sus características técnicas estructurales.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de diciembre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	Groenen, P. J., Smulders, R. H., Peters, R. F., Grootjans, J. J., van den Ijssel, P. R., Bloemendal, H., de Jong, W. W. <i>European Journal of Biochemistry</i> .	“The amine-donor substrate specificity of tissue-type transglutaminase Influence of amino acid residues flanking the amine-donor lysine residue”	1 de marzo de 1994
D3	CA2946488A1	“Antibody-drug conjugates with high drug loading”	29 de octubre de 2015

El documento D2¹ divulga un método para generar proteínas α A-cristalinas conjugadas (Pág. 796., Col. Izq., Párr. 3., Col. Der. Párr. 2). En el método se tratan las proteínas con una transglutaminasa (Pág. 796., Col. Der. Párr. 2., Líneas 4-6) adicionando varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal de la proteína (Pág. 795., Abstract., Líneas 2-4., Pág. 796., Fig. 1), como por ejemplo leucina en el extremo de la lisina C-terminal (Pág. 797., Col. Der., Párr. 3., Líneas 1-3) y en el que la transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799., Col. Izq., Párr. 2., Líneas 28-31).

El documento D3² divulga conjugados de anticuerpo-fármaco mediados por transglutaminasa con una alta proporción de fármaco-anticuerpo (DAR) que comprende etiquetas que contienen glutamina y/o glutaminas endógenas, una transglutaminasa

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908265>.

²<https://patents.google.com/patent/CA2946488A1/en?q=CA2946488A1>

Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

modificada (por ejemplo, con especificidad de sustrato alterada); agentes donantes de amina y enlazadores. La invención también proporciona los métodos de fabricación (abstract).

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para generar una inmunoglobulina conjugada (...)” (Radicado N° NC2018/0005876 del 7 de mayo de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un método para generar una inmunoglobulina conjugada	Un método para generar un anticuerpo conjugado (abstract).	Un método para generar proteínas αA-cristalinas conjugadas (Pág. 796., Col. Izq., Párr. 3., Col. Der. Párr. 2).
A) incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal, b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y c) en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo en el agente funcional o	Incubación del anticuerpo con transglutaminasa de <i>Streptovercillium mobaraense</i> (Pág. 60, párr. [1], Ej. 1.) La inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, párr. [1], Ej. 1.) (Pág. 25, Tabla 1) El sustrato donante de acilo comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líns. 15-18, pág. 31, líns. 1-7, pág. 43, líns. 1-6). El agente funcional es un agente citotóxico, un agente inmunosupresor o un agente para imágenes. El agente citotóxico es una agente quimioterpaéutico (Pág. 33, Líns. 8-10) Conjugación con la lisina C-terminal del anticuerpo (Tabla 1, Pág. 27, ej, K447).	Un método para generar proteínas αA-cristalinas conjugadas (Pág. 796., Col. Izq., Párr. 3., Col. Der. Párr. 2). El anticuerpo comprende varios residuos de aminoácidos en la región C- terminal (Pág. 795., Abstract., Líneas 2-4., Pág. 796., Fig. 1, Pág. 797., Col. Der., Párr. 3., Líneas 1-3). La transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799., Col. Izq., Párr. 2., Líneas 28-31).

Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

i) incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal, y b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y ii) conjugar un agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.	Incubación del anticuerpo con transglutaminasa de <i>Streptovercillium mobaraense</i> (Pág. 60, párr. [1], Ej. 1.) La inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, párr. [1], Ej. 1.) (Pág. 25, Tabla 1) El sustrato donante de acilo comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líns. 15-18, pág. 31, líns. 1-7, pág. 43, líns. 1-6). Conjugación con la lisina C-terminal del anticuerpo (Tabla 1, Pág. 27, ej, K447). El agente funcional es un agente citotóxico, un agente inmunosupresor o un agente para imágenes. El agente citotóxico es una agente quimioterpaéutico (Pág. 33, Líns. 8-10)	
---	--	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para generar un anticuerpo conjugado (Pág. 6, líns, 15 a 23) que incluye la incubación del anticuerpo con transglutaminasa de *Streptovercillium mobaraense* (Pág. 60, parr. [1], Ej. 1.), en la que la inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, parr. [1], Ej. 1.) (Pág. 25, Tabla 1), el sustrato donante de acilo comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líns. 15-18, pág. 31, líns. 1-7, pág. 43, líns. 1-6), el agente funcional es un agente citotóxico, un agente inmunosupresor o un agente para imágenes. El agente citotóxico es un agente quimioterapéutico (Pág. 33, Líns. 8-10) y la conjugación de la etiqueta que contiene glutamina se da con la lisina C-terminal del anticuerpo (Tabla 1, pág. 27, ej, K447). Adicionalmente, el documento D3 menciona que se obtuvieron DAR altas (Pág. 62, Tabla 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D3 consiste en que en el método de la solicitud la conjugación de la inmunoglobulina con el sustrato se da vía lisina presente en la inmunoglobulina.

No se evidencia un efecto técnico asociado a que la conjugación se dé vía lisina independientemente de que esta se encuentre en la inmunoglobulina o en el sustrato.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D3 con el fin de obtener un método alternativo para generar una inmunoglobulina conjugada?

Sin embargo, el documento D2 ya enseña la unión dependiente de residuos de lisina o de adicionar varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal de la proteína (Pág. 795., Abstract., Líneas 2-4., Pág. 796., Fig. 1), como por ejemplo leucina en el extremo de la lisina C-terminal (Pág. 797., Col. Der., Párr. 3., Líneas 1-3) y en el que la

Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799., Col. Izq., Párr. 2., Líneas 28-31). Adicionalmente, se menciona que los aminoácidos que preceden el residuo de lisina del sustrato, tienen un efecto pronunciado en la reactividad de este y que residuos como serina, alanina o arginina adyacentes a la lisina tienen un efecto positivo en la reactividad final (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 1, Tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la unión dependiente de residuos de lisina o adicionar residuos adyacentes a la lisina C-terminal como lo sugiere el documento D2 en el método para obtener un anticuerpo conjugado divulgado en D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones dependientes 2-37 y 39-79 e independiente 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Groenen, P. J., Smulders, R. H., Peters, R. F., Grootjans, J. J., van den Ijssel, P. R., Bloemendal, H., de Jong, W. W. <i>European Journal of Biochemistry</i> .	1 a 79	Nivel inventivo
D3	CA2946488A1	1 a 79	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que “(...) se pone de presente que no es necesario especificar el residuo adyacente a la lisina C-terminal en la reivindicación 1 porque la memoria descriptiva del solicitante, en particular, los datos experimentales presentados en las Tablas 5, 6 y 8 proporcionan evidencia suficiente que demuestra la transaminación exitosa de la lisina C-terminal adyacente a muchos aminoácidos (...)”

Adicionalmente, el solicitante señala que “(...) Sobre la base de la explicación anterior, queda claro que hay transamidación de la lisina C-terminal cuando está ubicada adyacente a cualquier aminoácido. Por consiguiente, la presente memoria descriptiva contiene evidencia suficiente de que cualquier aminoácido tiene el efecto y, por lo tanto, no es necesario limitar adicionalmente la reivindicación 1 para especificar el residuo de aminoácido adyacente a la lisina C-terminal (...)”

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, los resultados mostrados en las tablas 5 y 6 demuestran que algunos residuos de aminoácidos como E, D o P no permiten la conjugación eficiente (Tabla 5) y que para los residuos R y K, fue necesario agregar una L adicional para permitir la conjugación (Tabla 6). Por lo tanto, no es válido que cualquier aminoácido puede ir en una posición adyacente a la lisina. Inclusive la reivindicación 5 actualmente presentada excluye estos residuos.

El solicitante argumenta que “(...) Por lo tanto, a diferencia de la invención actualmente reivindicada, el D1 no enseña ni sugiere conjugar un residuo de lisina de un anticuerpo



Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

con un sustrato donante de acilo usando una transglutaminasa. En el D1, es el residuo glutamina comprendido en un anticuerpo el que se conjuga usando transglutaminasa, mientras que en la invención reivindicada actualmente es el residuo lisina comprendido en un anticuerpo el que se conjuga usando transglutaminasa. En el D1, el fármaco que contiene amina actúa como un aceptor donante de acilo, mientras que, en la presente invención reivindicada, es el residuo lisina comprendido en un anticuerpo el que actúa como un aceptor donante de acilo. En el D1, el residuo glutamina comprendido en un anticuerpo actúa como un sustrato donante de acilo, mientras que en la presente invención reivindicada el sustrato donante de acilo que contiene glutamina no es parte del anticuerpo (...)"

Se aclara que el solicitante tiene razón en cuanto a que en el documento D1 es el residuo glutamina comprendido en el anticuerpo el que se conjuga usando transglutaminasa, mientras que en la invención reivindicada es el residuo lisina. Dado lo anterior, el documento D1 no se tuvo en cuenta en el presente examen de patentabilidad.

Adicionalmente el solicitante señala que "(...) El D2 enseña la transamidación de mutantes de α A-cristalina. Este documento divulga que una α A-cristalina de tipo salvaje "no funciona como un sustrato donante de amina para la transglutaminasa de tipo tisular" (ver el resumen). Asimismo, enseña que los mutantes de α A-cristalina que contienen un residuo lisina en una posición C-terminal o penúltima se transamidán en diferentes grados. El D2 explica que "la accesibilidad es el requisito principal para que un residuo lisina funcione como un sustrato donante de amina para la transglutaminasa" (ver el resumen).

Sin embargo, no enseña ni sugiere una inmunoglobulina o la transamidación de una inmunoglobulina. Tampoco enseña o sugiere la transamidación de una inmunoglobulina que comprende un residuo glutamina insertado artificialmente como enseña el D1. El D2 tampoco proporciona una razón o la motivación necesaria para que un experto en la materia conjugue un residuo lisina de una inmunoglobulina utilizando una transglutaminasa. Por lo tanto, un experto en la materia no tendría motivos para combinar las enseñanzas del D1 con las del D2, o para modificar el método del D1 para conjugar un residuo lisina en una inmunoglobulina (...)"

Cabe aclarar que, el documento D3 divulga un método para generar un anticuerpo conjugado (abstract) mediado por transglutaminasa de *Streptovercillium mobaraense* (Pág. 60, párr. [1], Ej. 1.), vía lisina (Tabla 1, pág. 27, ej. K447). Por su parte, el documento D2, si bien no se refiere específicamente a la transamidación de una inmunoglobulina, sí divulga el efecto de la adición de una lisina C-terminal a una proteína o la adición de residuos adyacentes a la lisina para mejorar la actividad transglutaminasa (Tabla 1, Pág. 798, Col. Der. Párr. 2), razón por la cual, una persona normalmente versada en la materia, interesada en mejorar la actividad de transamidación se vería motivada a incluir residuos adicionales a la lisina C-terminal como lo sugiere el documento D2.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral



Oficio N° **8481** de **17 de julio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0005876		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/067165		16 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
18/12/2015				X					
Solicitante									
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-79					
Palabras clave utilizadas				Inmunoglobulin, antibody, monoclonal, lysine, c-terminal, transglutaminase, microbial, acyl, group, amino acid, substrate, therapeutic, lysine 447, residue, conjugate, functional agent, vector, cell.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/00				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	-	-	-	-			-		
ISA (EPO)	Groenen, P.J., Smulders, R. H., Peters, R. F., Grootjans, J.J., van den Ijssel, P. R., Bloemendal, H., de Jong, W. W. <i>European Journal of Biochemistry</i> .	01/03/1994	1-79	abstract Pág. 60, párr. [1], Ej. 1. Pág. 60, párr. [1], Ej. 1. Pág. 25, Tabla 1 Pág. 12, Líns. 15-18, pág. 31, líns. 1-7, pág. 43, líns. 1-6 Pág. 33, Líns. 8-10 Tabla 1, Pág. 27, ej, K447			Y		
	McCombs, J. R. & Owen, S. C. <i>The AAPS Journal</i>	22/01/2015	-	-			A		
	Behrens, C. R., Liu, B. <i>MAbs</i> .	20/01/2014	-	-			A		
	Sochaj, A. M., Świdarska, K. W. & Otlewski J. <i>Biotechnology Advances</i>	01/11/2015	-	-			A		
USPTO	CA2946488A1	29/10/2015	1-79	abstract Pág. 60, párr. [1], Ej. 1. Pág. 60, párr. [1], Ej. 1. Pág. 25, Tabla 1 Pág. 12, Líns. 15-18, pág. 31, líns. 1-7, pág. 43, líns. 1-6 Pág. 33, Líns. 8-10 Tabla 1, Pág. 27, ej, K447			Y		
Orbit	WO2013176516	28/11/2013	-	-			A		
	EP1708755	11/10/2006		-			A		

Oficio N° 8481 de 17 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

Patbase	US2016193356A	07/07/2016	-	-	P
	US2013230543	05/09/2013	-	-	A
	US2017043033	17/02/2017	-	-	P
	US2017106096	20/04/2017	-	-	P
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. <i>Volumen</i>(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Groenen, P. J., Smulders, R. H., Peters, R. F., Grootjans, J.J., van den Ijssel, P. R., Bloemendal, H. & de Jong, W. W. (1994). The amine-donor substrate specificity of tissue-type transglutaminase. Influence of amino acid residues flanking the amine-donor lysine residue. <i>European Journal of Biochemistry</i> . Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908265 .			
		McCombs, J. R. & Owen, S. C. (2015). Antibody drug conjugates: design and selection of linker, payload and conjugation chemistry. <i>The AAPS Journal</i> . Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604608 .			
		Behrens, C. R., Liu, B. (2014). Methods for site-specific drug conjugation to antibodies. <i>MAbs</i> . Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135651 .			
		Sochaj, A. M., Świdarska, K. W. & Otlewski J. (2015). Current methods for the synthesis of homogeneous antibody-drug conjugates. <i>Biotechnology Advances</i> . Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981886 .			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
Fecha del reporte de búsqueda: 09/06/2020					
Examinador: Miguel Angel Moncayo Donoso					