

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

Señor(a)
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 RADIOMARCADOS PARA IMÁGENES DE INMUNO-PET”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/064215

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de diciembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/428,672 1 de diciembre de 2016.
 US 62/457,267 10 de febrero de 2017.
 US 62/569,773 9 de octubre de 2017.

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 2 de marzo de 2020, bajo el número N° NC2020/0002325, 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 12 del radicado N° NC2020/0002325 del 2 de marzo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de diseñar herramientas de diagnóstico para la terapia anti-PD1 y/o anti-PD-L1, incluidas, entre otras, herramientas de diagnóstico que permitan la detección de pacientes candidatos a dicha terapia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos conjugados anti-PD-L1 radiomarcados para su uso en la obtención de imágenes de inmuno-PET.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo conjugado radiomarcado en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando el tipo de residuo quelante y el emisor de positrones específico que constituye el conjugado de anticuerpo reclamado. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y en



Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

consecuencia debe comprender todas las características técnicas esenciales de la molécula reclamada con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir en la reivindicación independiente el residuo quelante y el emisor de positrones específico utilizado.

- La reivindicación 10 no es clara porque no define un método para visualizar un tejido en términos de que este se realiza de manera *in vitro*. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir dicha referencia en el encabezado de la mencionada reivindicación.

3.2. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 5 - Radicado N° NC2019/0005842 el 4 de junio de 2019), no presenta un desarrollo concreto ni explícito de un anticuerpo conjugado radiomarcado que comprenda cualquier residuo quelante y cualquier emisor de positrones. En este sentido, el capítulo descriptivo evidencia puntualmente la conjugación del anticuerpo Anti-PD-L1 H4H8314N con p-SCN-Bn-DFO caracterizado por el quelante p-SCN-bn-deferoxamina y el emisor de positrones ⁸⁹Zr (Ejemplos 3 y 4).

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo conjugado radiomarcado, caracterizado porque comprende un anticuerpo anti-PD-L1, un residuo quelante y un emisor de positrones, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos Dan Li & Xiao-Hua Zhu, 2016¹ que divulga una técnica de inmuno-PET para determinar de forma no invasiva la expresión de PD-L1 en un tumor *in vivo*, lo que podría ayudar a seleccionar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti-PD-1 / PD-L1 y controlar la expresión de PD-L1 durante la terapia (Resumen) y WO2016162368 que divulga un método para detectar un tumor positivo para PD-L1 en un paciente mediante imágenes con un anticuerpo anti-PD-L1 radiomarcado (Resumen).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8314N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 82; y una LCVR de SEQ ID NO: 90, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente – Reivindicación 12 completamente).
- **Grupo inventivo 2:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8306N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 2; y una LCVR de SEQ ID NO: 10, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8309N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO:



Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

34; y una LCVR de SEQ ID NO: 42, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).

- **Grupo inventivo 4:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8310N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 50; y una LCVR de SEQ ID NO: 58, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8316N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 98; y una LCVR de SEQ ID NO: 106, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 6:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8323N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 146; y una LCVR de SEQ ID NO: 154, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones 1 a 11 Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 7:** Anticuerpos conjugados radiomarcados que comprenden los anticuerpos anti-PD-L1 (H2M8718N y H2M8718N2) caracterizados por una HCVR de SEQ ID NO: 162 o 178; y una LCVR de SEQ ID NO: 170, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 8:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H2M8719N) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 186; y una LCVR de SEQ ID NO: 194, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 9:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H1H9329P) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 234; y una LCVR de SEQ ID NO: 242, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 10:** Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende el anticuerpo anti-PD-L1 (H1H9336P) caracterizado por una HCVR de SEQ ID NO: 250; y una LCVR de SEQ ID NO: 258, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 11:** Anticuerpos conjugados radiomarcados que comprenden los anticuerpos anti-PD-L1 (H1H9344P2, H1H9351P2, H1H9364P2, H1H9373P2 y H1H9387P2) caracterizados por una HCVR de SEQ ID NO: 266, 290, 306, 314 y 330; y una LCVR de SEQ ID NO: 274, un residuo quelante, y un emisor de positrones, (Reivindicaciones: 1 a 11 todas parcialmente).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.



Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de diciembre de 2016 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
D1	Dan Li & Xiao-Hua Zhu, Journal of Nuclear Medicine.	"Immuno-PET imaging using 89Zr labeled PD-L1 antibody in non-small cell lung cancer Xenograft"	01 de mayo de 2016
D2	WO2016162368	"Non-invasive imaging of tumor pd-l1 expression"	13 de octubre de 2016
D3	US2015203580	"Human Antibodies to PD-L1"	23 de julio de 2015

El documento D1¹ divulga una técnica de inmuno-PET para determinar de forma no invasiva la expresión de PD-L1 en un tumor *in vivo*, lo que podría ayudar a seleccionar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti-PD-1 / PD-L1 y controlar la expresión de PD-L1 durante la terapia (Resumen)

El documento D2² divulga un método para detectar un tumor positivo para PD-L1 en un paciente mediante imágenes con un anticuerpo anti-PD-L1 radiomarcado (Resumen).

El documento D3³ divulga anticuerpos que se unen a PD-L1 y métodos de uso de estos (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un anticuerpo conjugado radiomarcado, CARACTERIZADO porque comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada humano monomérico (PD-L1),*

¹Dan Li & Xiao-Hua Zhu. 2016. Immuno-PET imaging using 89Zr labeled PD-L1 antibody in non-small cell lung cancer Xenograft. *Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 57. Recuperado desde: https://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement_2/337

²<https://patents.google.com/patent/WO2016162368A1/en?q=WO2016162368>

³<https://patents.google.com/patent/US20150203580A1/en?q=US2015203580>

Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

un residuo quelante, y un emisor de positrones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) en un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 34/42, 50/58, 82/90, 98/106, 146/154, 162/170, 178/170, 186/194, 234/242, 250/258, 266/274, 290/274, 306/274, 314/274 y 330/274” (Radicado N° NC2020/0002325 del 2 de marzo de 2020).

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

Características esenciales	D1	D3
Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende:	Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende (Métodos).	Anticuerpo anti-PD-L1 conjugado (Pág. 15, Párr. [0138]).
Anti-PD-L1 (H2M8314N) caracterizado por tres CDRs de una HCVR de SEQ ID NO: 82 y una LCVR de SEQ ID NO: 90.	Anticuerpo anti-PD-L1 de cadena pesada (Métodos).	Anticuerpo Anti-PD-L1 (H2M8314N) (Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1).
Un residuo quelante	Un residuo quelante tal como la p-isotiocianatobencil-desferrioxamina (Df-Bz-NCS) (Métodos).	No registra
Un emisor de positrones	Un emisor de positrones tal como ⁸⁹ Zr (Métodos).	Anticuerpo anti-PD-L1 que comprende una etiqueta tal como un radionúclido, un tinte fluorescente o un marcador detectable por resonancia magnética (Pág. 9 y 10, Párr. [0093]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo anti-PD-L1 (KN035) de cadena pesada seleccionado de una amplia biblioteca de nanocuerpos de camélidos obtenidos vía presentación de fagos, el cual se marcó con el radionúclido ⁸⁹Zr conjugado con p-isotiocianatobencil-desferrioxamina (Df-Bz-NCS). La sonda resultante, ⁸⁹Zr-Df-KN035, se evaluó luego mediante estudios de absorción y bloqueo de células *in vitro* utilizando líneas celulares positivas para PD-L1, una línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano A549. Posteriormente, se realizaron estudios de inmuno-PET seriados (1, 6, 24, 48, 72 y 120 h después de la inyección, respectivamente, n = 4) y estudios de biodistribución en ratones desnudos que llevaban xenoinjertos tumorales A549 para evaluar el rendimiento *in vivo* de ⁸⁹Zr-Df-KN035 (Resumen y Métodos).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo conjugado radiomarcado divulgado de D1 consiste en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada humano monomérico (PD-L1), el cual en la presente solicitud corresponde a un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina que comprende un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) de SEQ ID NO: 82/SEQ ID NO: 90.

No es posible evidenciar un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la reivindicación independiente no define el anticuerpo conjugado radiomarcado en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionado el tipo de residuo quelante y el emisor de positrones específico que conforman la

Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

estructura del conjugado de anticuerpo reclamado. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. No obstante, vale agregar que el documento D1 divulga la efectividad del conjugado ⁸⁹Zr-Df-KN035 como un prometedor agente para estudios con inmuno-PET que permite obtener imágenes de la expresión de un tumor positivo para PD-L1 *in vivo*, lo que permite la detección de un mayor número de pacientes que padecen de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) candidatos para realizar una terapia con anticuerpos anti-PD-L1 (Resultados y Conclusiones).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conjugado radiomarcado conocido en D1 con el fin de desarrollar un anticuerpo conjugado radiomarcado alternativo?

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba que un anticuerpo anti-PD-L1 puede contener un marcador o resto N-terminal o C-terminal, en donde el marcador puede ser un radionúclido, un tinte fluorescente o un marcador detectable por resonancia magnética. En determinadas realizaciones, dichos anticuerpos marcados se pueden utilizar en ensayos de diagnóstico que incluyen ensayos de formación de imágenes (Pág. 9 y 10, Párr. [0093]).

Por otro lado, el documento D3 divulga el anticuerpo anti-PD-L1 denominado H2M8314N el cual comprende una región variable de cadena pesada caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 82 del anti-PD-L1 reclamado (Alineamiento 1); y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 90 (Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 90 del anti-PD-L1 reclamado (Alineamiento 2).

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

		CDR-H1	CDR-H2	
D3_S82	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLS	CAASGFTFDDYGMTWVRQAPGRGLEWVSG	IHWHGKRTGY	60
SOLICITUD_D82	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLS	CAASGFTFDDYGMTWVRQAPGRGLEWVSG	IHWHGKRTGY	60

		CDR-H3		
D3_S82	ADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQ	MNSLKGEDTALYHCVRGGMSTGDFDPWGQ	GLTVIVSS	120
SOLICITUD_D82	ADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQ	MNSLKGEDTALYHCVRGGMSTGDFDPWGQ	GLTVIVSS	120

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

1: D3_S82	100.00	100.00
2: SOLICITUD_D82	100.00	100.00

Alineamiento 1. Alineamiento entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 82 que caracteriza la VH del anti-PD-L1 divulgado en D3 y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 82 que caracteriza la VH del anti-PD-L1 reclamado en la solicitud.

Región variable de cadena Ligera (VL)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

		CDR-L1	CDR-L2	
SOLICITUD_S90	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQ	SINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYV	ASSLQSGVPS	60
D3_S90	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQ	SINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYV	ASSLQSGVPS	60

Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

SOLICITUD_S90 RFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQSYSSTPPITFGQGTRLEIK 108
D3_S90 RFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQSYSSTPPITFGQGTRLEIK 108

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SOLICITUD_S90 100.00 100.00
2: D3_S90 100.00 100.00

Alineamiento 2. Alineamiento entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 90 que caracteriza la VL del anti-PD-L1 divulgado en D3 y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 90 que caracteriza la VL del anti-PD-L1 reclamado en la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-PD-L1 denominado H2M8314N del documento D3 en el conjugado de anticuerpo radiomarcado de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10, así como las reivindicaciones independientes 11 y 12 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo conjugado radiomarcado, CARACTERIZADO porque comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada humano monomérico (PD-L1), un residuo quelante, y un emisor de positrones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) en un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 34/42, 50/58, 82/90, 98/106, 146/154, 162/170, 178/170, 186/194, 234/242, 250/258, 266/274, 290/274, 306/274, 314/274 y 330/274” (Radicado N° NC2020/0002325 del 2 de marzo de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende:	Anticuerpo conjugado radiomarcado que comprende (Pág. 21, líneas 6 a 9).	Anticuerpo anti-PD-L1 conjugado (Pág. 15, Párr. [0138]).
Anti-PD-L1 (H2M8314N) caracterizado por tres CDRs de una HCVR de SEQ ID NO: 82 y una LCVR de SEQ ID NO: 90.	Anticuerpo anti-PD-L1 (Pág. 21, líneas 6 a 9).	Anticuerpo Anti-PD-L1 (H2M8314N) (Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1).
Un residuo quelante	Un residuo quelante tal como ITC-DTPA (Pág. 21, líneas 9 y 10).	No registra
Un emisor de positrones	El anticuerpo anti-PD-L1 es etiquetado con ⁸⁹ Zr (Pág. 14, líneas 20 a 24).	Anticuerpo anti-PD-L1 que comprende una etiqueta tal como un radionúclido, un tinte fluorescente o un marcador detectable por resonancia magnética (Pág. 9 y 10, Párr. [0093]).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo IgG1 monoclonal murino PD-L 1.3.1

Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

dirigido específicamente contra el antígeno PD-L1 humano, el cual no reacciona de forma cruzada con PD-L1 murino. Este se conjugó con el ácido isotiocianatobencil-dietilentriaminopentaacético (ITC-DTPA) en NaHCO_3 0,1 M, pH 9,5, con un exceso molar de 21 veces de ITC-DTPA, durante 1 hora temperatura ambiente (Pág. 21, líneas 6 a 16). En realizaciones particulares se indica que el anticuerpo anti-PD-L1 puede estar etiquetado con ^{89}Zr el cual es considerado como el emisor de positrones más adecuado para estudios con inmuno-PET (Pág. 14, líneas 20 a 24).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo conjugado radiomarcado divulgado de D2 consiste en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada humano monomérico (PD-L1), el cual en la presente solicitud corresponde a un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina que comprende un par de secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada/región variable de cadena ligera (HCVR/LCVR) de SEQ ID NO: 82/SEQ ID NO: 90.

No es posible evidenciar un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la reivindicación independiente no define el anticuerpo conjugado radiomarcado en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionado el tipo de residuo quelante y el emisor de positrones específicos que conforman la estructura del conjugado de anticuerpo reclamado. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conjugado radiomarcado conocido en D2 con el fin de desarrollar un anticuerpo conjugado radiomarcado alternativo?

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba que un anticuerpo anti-PD-L1 puede contener un marcador o resto N-terminal o C-terminal, en donde el marcador puede ser un radionúclido, un tinte fluorescente o un marcador detectable por resonancia magnética. En determinadas realizaciones, dichos anticuerpos marcados se pueden utilizar en ensayos de diagnóstico que incluyen ensayos de formación de imágenes (Pág. 9 y 10, Párr. [0093]).

Por otro lado, el documento D3 divulga el anticuerpo anti-PD-L1 denominado H2M8314N el cual comprende una región variable de cadena pesada caracterizada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 82 del anti-PD-L1 reclamado (Alineamiento 1); y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 90 (Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 90 del anti-PD-L1 reclamado (Alineamiento 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-PD-L1 denominado H2M8314N del documento D3 en el conjugado de anticuerpo radiomarcado de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10, así como las reivindicaciones independientes 11 y 12 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.



Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

7. 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
D1	Dan Li & Xiao-Hua Zhu, Journal of Nuclear Medicine.	1 a 12	Nivel inventivo
D2	WO2016162368	1 a 12	Nivel inventivo
D3	US2015203580	1 a 12	Nivel inventivo

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 el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005842		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/064215		1 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
1 de diciembre de 2016				X					
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	1 a 11 -Todas parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 12					
Palabras clave utilizadas				Anti-PD-L1 antibodies, Radiolabeled, immuno-PET, positron emission tomography (PET) imaging, desferrioxamine or DFO, p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine (p-SCN-Bn-DFO), positron emitter is ⁸⁹ Zr, SEQ ID NO: 82 y 90.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/28, A61P 35/00, A61K 51/00					
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	NC2017/0003490	11/04/2017	-	-			A		
	NC2016/0000083	21/07/2016	-	-			A		
	NC2018/0013500	13/12/2018	-	-			A		
ISA/EPO	WO2015112805	30/07/2015	-	-			A		
	Dan Li and Xiao-Hua Zhu, 2016	01/05/2016	1 a 12	Resumen, métodos, resultados y conclusiones			Y		
Patbase	WO2014153270	25/09/2014	-	-			A		
ISA/EPO/Patbase	WO2016162368	13/10/2016	1 a 12	Pág. 14, líneas 20 a 24 -Pág. 21, líneas 6 a 16.			Y		
STNext	US2015203580	23/07/2015	1 a 12	Pág. 9 y 10, Párr. [0093] - Ejemplo 2, Párr. [0189], Tabla 1 - SEQ ID NO: 82 y 90.			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Dan Li and Xiao-Hua Zhu, 2016. Immuno-PET imaging using ⁸⁹ Zr labeled PD-L1 antibody in non-small cell lung cancer Xenograft. Journal of Nuclear Medicine May 2016, 57 (supplement 2) 337.							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“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.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				
“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.					“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				
“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.									

Oficio N° 5276 de 14 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005842

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 12/04/2021	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	