

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

Señor
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE INMUNO-PET”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/017525.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de febrero de 2018.

PRIORIDAD: US 62/457,287 10 de febrero 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 28 de mayo de 2020, bajo el número NC2020/0006471, 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 22 del radicado N° NC2020/0006471 del 28 de mayo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar herramientas de diagnóstico basadas en LAG3 que permitan la detección de dicho antígeno y sus aplicaciones relacionadas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un conjugado que comprende un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un resto quelante, y un emisor de positrones.

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 12 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un método de obtención de imágenes de un tejido que expresa LAG3 que comprende administrar al tejido un conjugado de anticuerpo radiomarcado y visualizar la expresión, sin señalar que, dicho tejido corresponde a una muestra aislada, por lo que, podría contemplar un método que comprende la administración de un principio activo a un sujeto y hacer referencia a un método de diagnóstico *in vivo* que corresponde a materia no patentable.

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)



Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

El uso de las reivindicaciones 21 y 22 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que su preámbulo reclama “El uso (...)”. Lo anterior porque, solo son susceptibles de patentabilidad los productos o procedimientos.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0008675 el 9 de agosto de 2019, tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE INMUNO-PET”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS CON ZIRCONIO 89 PARA INMUNOLOCALIZACIÓN POR TOMOGRAFÍA DE POSITRONES”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 9, 13 y 17 no son claras porque se refieren a un conjugado de anticuerpo radiomarcado o a un compuesto que comprende un anticuerpo o fragmento de unión de este que se une a LAG-3 y un emisor de positrones y mencionan que *“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)”*, sin embargo, las características estructurales referidas en la reivindicación corresponden a las regiones variables de cadena pesada y ligera y no a las regiones determinantes de complementariedad, por lo que, se mencionan regiones estructurales cuyas secuencias no son incluidas en la reivindicación. Se sugiere al solicitante eliminar las referencias a regiones determinantes de complementariedad del preámbulo de las reivindicaciones, porque dichas estructuras no se incluyen en las mismas.
- La reivindicación 3 no es clara porque, se refiere a los restos componentes de conjugado a través de la expresión: *“en donde al menos uno de z es 1”* la cual es imprecisa y contradictoria dado que la formula estructural suministrada solo contempla una región z. Se sugiere al solicitante mejorar la redacción de la reivindicación y sustituir la expresión *“al menos”* por un término preciso o un rango concreto.
- Las reivindicaciones 8, 14 y 19 no son claras porque, incluyen los términos: *“una o más”*, *“alrededor de”* o *“menor o igual”* que son imprecisos e impiden establecer con exactitud los valores contemplados. Se sugiere al solicitante sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.
- Las reivindicaciones 9, 11 y 15 y 17 no son concisas porque, son redundantes y se refieren al conjugado o al compuesto mediante las mismas características técnicas esenciales. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.



Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

- La reivindicación 19 no es clara porque, se refiere al componente k mediante la expresión “es menor o igual que 2”; sin embargo, dicho fragmento estructural representa una unidad molecular de un compuesto y, por lo tanto, no puede contemplar valores diferentes a números enteros. Se sugiere al solicitante sustituir la expresión señalada por el rango en números enteros posibles para el componente k.
- La reivindicación 18 no es clara porque su preámbulo señala: “El compuesto de cualquiera de la reivindicación 17”, en donde dicha expresión presenta errores de redacción. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.
- La reivindicación 20 no es concisa porque es redundante y se refiere al componente k de la fórmula del conjugado, mediante las mismas características técnicas ya señaladas en la reivindicación 19 ya que, al representar un valor de una unidad molecular dicho componente k solo puede tener el valor de 1 o 2. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que, se reivindica un compuesto o un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende 39 posibles estructuras de anticuerpo unidas a un emisor de positrones; sin embargo la solicitud únicamente presenta prueba técnicas para un compuesto o un conjugado de anticuerpo radiomarcado con ⁸⁹Zr que comprende, el anticuerpo denominado H4SH15482P o mAb1 que se caracteriza por una región variable de cadena pesada (HCVR) SEQ ID NO: 418 y una región variable de cadena ligera (LCDR) SEQ ID NO: 426 (Págs. 70 a 95, Ejs. 2-10).

6. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor argumenta que: “(...) El estado de la técnica WO2017/015560 anticipaba anticuerpos terapéuticos que se unen a LAG3.

La publicación de patente WO2017/015560, titulada “Antibody therapeutics that bind lag3”, de la solicitante SORRENTO THERAPEUTICS, INC., publicada en 26.01.2017, se refiere a composiciones y métodos derivados de anticuerpos anti-LAG3, como anticuerpos y fragmentos de los mismos que se unen a LAG3, así como métodos de tratamiento que los emplean (...)” y cita el resumen de dicha anterioridad.

Sostiene el opositor que: “(...) El documento WO2017/015560 sugiere que los anticuerpos anti-LAG3 son marcados para propósitos de diagnóstico con radionucleidos (WO2017/015560, pág 57), adicionalmente los polipéptidos no marcados, por ejemplo, fragmentos del mismo, pueden ser utilizados en combinación con otros agentes activos empleados para detectar los polipéptidos de unión tal como los anticuerpos marcados reactivos con los polipéptidos de unión u otros agentes activos. (...)” y cita la página 57 de dicha anterioridad.



Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

Además, señala el opositor: “(...) En cuanto a la reivindicación 1 y sus dependientes que reclaman además del anticuerpo que se une a LAG3 que el conjugado comprenda un emisor de positrones, se observa que tal característica presenta además de falta de claridad, concisión y sustento en la descripción, una amplitud que excede lo desarrollado y por lo tanto dicha característica no puede ser tenida en cuenta ya que no es posible compararla de forma exacta con el estado de la técnica.

De igual forma, las reivindicaciones independientes como la reivindicación 2 enseñan Mz donde M corresponde al emisor de positrones y z puede ser 0, con lo cual se establece que dicha característica es opcional, es decir que no es esencial para la invención; por lo que D1 es un documento suficiente para desvirtuar la novedad de la solicitud en estudio.

De lo anterior, se reconoce que un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3), tal como son reivindicados son conocidos a partir del documento WO2017/015560.

Por lo tanto, la solicitud no cumple con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento WO2017/015560.”

Por otra parte, menciona el opositor que: “(...) El estado de la técnica Perk et al., anticipaba los conjugados radiomarcados conjugados (sic) de la solicitud en estudio.

El artículo científico titulado “p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine: a new bifunctional chelate for facile radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for immuno-PET imaging” publicado en 18.09.2009 por Perk et al., enseñaba a su vez tomografía de emisión de positrones basada en conjugados de anticuerpos idénticos a los reivindicados (...)” y cita el resumen de dicho documento.

Adicionalmente, refiere el opositor que: “(...) Dicha publicación incluye la misma estructura general y funcional de la solicitud en estudio entendiendo que la Fig. 1 describe un anticuerpo conjugado con desferrioxamina el cual se encuentra acomplegado (sic) con Zr-89. El compuesto específico (sic) de la reivindicación 6 es el mismo de la anterioridad Perk et al. (...)

En dicho documento se divulga incluso el uso de los conjugados en PET (Tomografía de Emisión de Positrones, por sus siglas en inglés), en especial para imágenes de tumor (...)” y cita la página 258 columna izquierda de Perk et al.

Remarca el opositor que “(...) Como se ha mencionado arriba, el documento WO2017/015560 no incluye la selección específica de una conjugación del anticuerpo con un emisor de positrones, a (sic) única diferencia con el estado de la técnica consiste en la selección específica de los CDRs del anticuerpo anti-CD137.

Para la fecha de presentación prioritaria, era evidente para un técnico medio versado en la materia la obtención de anticuerpos conjugados anti-LAG3 mediante procedimientos conocidos en WO2017/015560, siendo la conjugación con un emisor de positrones para tomografía PET, una alternativa obvia como se observa en la publicación de Perk et al.

Por lo tanto, la solicitud no cumple con el requisito de novedad ni nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento WO2017/015560 o el documento Perk et al. (...)



Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

El opositor adiciona que: “(...) el capítulo reivindicatorio carece de claridad, concisión y falta de soporte en la descripción según la Decisión 486 (Art. 30), en cuanto a la definición del conjugado que incluye “...un emisor de positrones” adicionalmente no cumple con el criterio de unidad de invención (Art. 25) al presentar cada juego de CDRs de anticuerpos (reivindicaciones 9 – 11) un efecto técnico distinto entre sí; y además comprende reivindicaciones no patentables asociadas a métodos de tratamiento (Art. 20 d.) en las reivindicaciones 13 – 25, que involucran un método para tratar un tumor que comprende la administración de las moléculas reivindicadas (...)”

Finalmente, solicita el opositor que: “(...) Por todo lo anterior, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene (...)”

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de febrero de 2017 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	WO2010019570	“Human antibodies that bind lymphocyte activation gene-3 (lag-3), and uses thereof”	18 de febrero de 2010
D2	Vosjan, M. J., <i>Nature protocols</i>	“Conjugation and radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine”	25 de marzo de 2010

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a LAG-3 con alta afinidad, moléculas de ácido nucleico que codifican dichos anticuerpos, vectores de expresión, células huésped y métodos para expresar los anticuerpos; así como, inmunoconjugados, moléculas biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos allí divulgados (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga un protocolo que detalla el paso a paso del procedimiento para un radio etiquetado fácil de los grupos lisina –NH₂ de anticuerpos monoclonales mAbs a pH 9 (pre-modificación), seguido de la purificación por filtración en gel; a continuación, los anticuerpos mAbs pre-modificados son etiquetados a temperatura ambiente mediante la adición de una solución de [⁸⁹Zr] Zr- ácido oxálico seguida por una purificación mediante filtración en gel, en donde el proceso entero de la pre-modificación, radio etiquetado y purificación toma alrededor de 2,5 horas (Pág. 739, Resumen).

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

8.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

¹<https://patents.google.com/patent/WO2010019570A2/en?q=WO2010019570>

²Vosjan, M. J., Perk, L. R., Visser, G. W., Budde, M., Jurek, P., Kiefer, G. E., & van Dongen, G. A. (2010). Conjugation and radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine. *Nature protocols*, 5(4), 739–743. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.13>

Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3) y un emisor de positrones, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (...)” (Radicado N° NC2020/0006471 del 28 de mayo de 2020).

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

Características esenciales	D1	D2
Un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende	Un inmunoconjugado que comprende (Pág. 7, línea 1)	Un inmunoconjugado que comprende: (Pág. 740, Fig. 1)
un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3) en donde el anticuerpo comprende la región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionado de SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/522, 458/522, 466/522, 474/522, 482/522, 490/522, 498/530, 506/530, 514/530, 538/546 y 554/562 y	Un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una región variable de cadena pesada con una secuencia seleccionada del grupo SEQ ID NO: 37 a 42 y una región variable de cadena ligera con una secuencia seleccionada del grupo de: SEQ ID NO: 43-48 unido a (Pág. 7, líneas 1 a 3 y Pág. 4, Líneas 10 a 26)	Un anticuerpo monoclonal (mAb) modificado con NCS-Bz-Df y (Pág. 740, Fig. 1 (1))
un emisor de positrones.	Un isótopo radioactivo (Pág. 7, línea 3)	Una etiqueta de (⁸⁹ Zr) (Pág. 740, Fig. 1 (2))

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un inmunoconjugado que comprende, un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende una región variable de cadena pesada con una secuencia seleccionada del grupo SEQ ID NO: 37 a 42 y una región variable de cadena ligera con una secuencia seleccionada del grupo de: SEQ ID NO: 43-48 unido a (Pág. 7, líneas 1 a 3 y Pág. 4, Líneas 10 a 26) un isótopo radioactivo (Pág. 7, línea 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el inmunoconjugado divulgado en D1 consiste en la estructura del anticuerpo de unión a LAG-3 que puede seleccionarse de un par de región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/522, 458/522, 466/522, 474/522, 482/522, 490/522, 498/530, 506/530, 514/530, 538/546 y 554/562.

No se evidencia un efecto técnico asociado a todas las posibles estructuras de anticuerpos comprendidas en la reivindicación 1 porque, la solicitud no evidencia inmunoconjugados con todas las estructuras incluidas ya que, solamente se presentan pruebas técnicas para un inmunoconjugado que comprende una HCDVR SEQ ID NO: 418 y una LCVR SEQ ID NO: 426 (Págs. 70 a 95, Ejs. 2-10).

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

Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

Sin embargo, inmunoconjugados que comprenden: un anticuerpo monoclonal (mAb) modificado con NCS-Bz-Df y (Pág. 740, Fig. 1 (1)) y una etiqueta de (⁸⁹Zr) (Pág. 740, Fig. 1 (2)), ya habían sido obtenidos en el documento D2 que enseña, un protocolo de preparación rápida y eficiente de ⁸⁹Zr-mAbs empleando p-isotiocianatobenzil-derivativo de Df (Df-Bz-NCS), en donde primero el Df-Bz-NCS se acopla a un grupo amino de una lisina (-NH₂) de la proteína a pH 9, luego se purifica dicha molécula por filtración en gel, seguidamente, el anticuerpo pre-modificado se etiqueta a temperatura ambiente (21°C) mediante la adición de una solución de [⁸⁹Zr] Zr-acido oxálico y se purifica mediante filtración en gel (Pág. 739, Col. Der., líneas 3 a 12).

El documento D2 señala que, el proceso de etiquetado con ⁸⁹Zr de anticuerpos quiméricos resulta en una eficiencia general de radio etiquetado >85% con conjugados óptimos en lo que respecta a pureza radioquímica (>95%), y menciona que, dichos anticuerpos se mantienen inmunorreactivos y con estabilidad *in vivo*. Además, señala que, se puede emplear un positrón de ⁸⁹Zr para evaluar la biodistribución, confirmar y cuantificar la absorción selectiva por el tumor de dichos conjugados de mAbs en estudios clínicos mediante imagenología de inmuno-emisión de positrones (imuno-PET) (Pág. 742, líneas 17 a 31 y Pág. 743, Fig. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, aplicaría la metodología de radio etiquetado de anticuerpos con ⁸⁹Zr del documento D2 para la obtención de un inmunoconjugado de anticuerpo anti-LAG-3 como el de D1, y llegaría así, al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona una composición que comprende el inmunoconjugado y un portador farmacéuticamente aceptable, un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno, un vector de expresión que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el vector de expresión y un método para producir el anticuerpo anti-LAG-3 (Pág. 102, Reivs. 42-46).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8, 13 a 14, 16, 19 y 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al inmunoconjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

9. 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	WO2010019570	1 a 8, 13 a 14, 16, 19 y 20	Nivel Inventivo
D2	Vosjan, M. J., <i>Nature protocols</i>	1 a 8, 13 a 14, 16, 19 y 20	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

Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

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° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0008675		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/017525		9 de febrero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
10/02/2017				X					
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	21 y 22	Art. 15	-	Art. 20	12	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 11 y 13 a 20					
Palabras clave utilizadas				IMMUNOCONJUGATE, RADIOISOTOPE, RADIOACTIVE ISOTOPE, LAG3, ⁸⁹ Zr					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/28, A61K 51/10, C07C 259/00, A61K 39/00					
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	CO 11012595	03/02/2011	-	-			A		
	CO 14069692	03/02/201	-	-					
	CO 15012611	22/01/2015	-	-					
	CO 15199829	26/08/2015	-	-					
	CO NC2016/0001757	09/09/2016	-	-					
	CO NC2017/0001558	17/02/2017	-	-					
	CO NC2017/0012553	05/12/2017	-	-					
ISA EPO	WO2017015560	26/01/201	-	-			A		
	US2010111856	06/05/2010	-	-					
	Sierro, S.	2011	-	-					
	Nguyen, L. T.	2015	-	-					
	Perk, L.	2010	-	-					
	Vosjan, M. J.	25/03/2010	1 a 8, 13 a 14, 16, 19 y 20	(Pág. 739, Col. Der., líneas 3 a 12), (Pág. 742, líneas 17 a 31 y Pág. 743, Fig. 3).			Y		
USPTO	US6524802	25/02/2003	-	-			A		
	US9321832	26/04/2016	-	-					
	Patra, M.	09/10/2014	-	-					
LENS	WO 2017/016497	01/02/2017	SEQ ID NO: 426	SEQ ID 21 (94,4%)			A		
Google Patents	WO2010019570	18/02/2010	1 a 8, 13 a 14, 16, 19 y 20	(Pág. 6, líneas 1 a 3 y Pág. 4, Líneas 10 a 26), (Pág. 6, línea 3), (Pág. 102- Reivs 42-46)			Y		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Patra, M., Bauman, A., Mari, C., Fischer, C. A., Blacque, O., Häussinger, D., Gasser, G., & Mindt, T. L. (2014). An octadentate bifunctional chelating agent for the development of stable zirconium-89 based molecular imaging probes.							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo Nombre de la									

Oficio N° 12222 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0008675

revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Chemical communications (Cambridge, England), 50(78), 11523–11525. https://doi.org/10.1039/c4cc05558f Sierra, S., Romero, P., & Speiser, D. E. (2011). The CD4-like molecule LAG-3, biology and therapeutic applications. Expert opinion on therapeutic targets, 15(1), 91–101. https://doi.org/10.1517/14712598.2011.540563 Nguyen, L. T., & Ohashi, P. S. (2015). Clinical blockade of PD1 and LAG3--potential mechanisms of action. Nature reviews. Immunology, 15(1), 45–56. https://doi.org/10.1038/nri3790 Perk, L. R., Vosjan, M. J., Visser, G. W., Budde, M., Jurek, P., Kiefer, G. E., & van Dongen, G. A. (2010). p-Isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine: a new bifunctional chelate for facile radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for immuno-PET imaging. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 37(2), 250–259. https://doi.org/10.1007/s00259-009-1263-1 Vosjan, M. J., Perk, L. R., Visser, G. W., Budde, M., Jurek, P., Kiefer, G. E., & van Dongen, G. A. (2010). Conjugation and radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine. Nature protocols, 5(4), 739–743. https://doi.org/10.1038/nprot.2010.13
(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: 19/06/2021	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	