

P-20927

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0005842**Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS INC**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **REGENERON PHARMACEUTICALS INC**, domiciliada en Tarrytown, New York, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **5276** notificado mediante notificación electrónica el 15 de abril de 2021, relacionado con el primero concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diez (10) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la reivindicación 1 para indicar que los anticuerpos son anticuerpos humanos aislados, que el agente quelante es deferoxamina y que el radionúclido es ⁸⁹Zr. Las demás reivindicaciones fueron modificadas a fin de ajustarlas a los cambios realizados en la reivindicación 1. Estas modificaciones se encuentran debidamente soportadas en toda la descripción de la solicitud y al menos en las reivindicaciones 3 y 4 tal como se presentaron originalmente.

- 1.2** La reivindicación 8, que corresponde a la antigua reivindicación 10, ha sido modificada para indicar que el método es realizado *in vitro*. Esta modificación se encuentra debidamente soportada a lo largo de toda la descripción de la solicitud, por ejemplo, en los párrafos [0090], [0091] y el ejemplo 5 de la solicitud PCT/US2017/064215 publicada (véase el 3er y 4to párrafo de la página 26 de la descripción presentada originalmente con el radicado NC2019/0005842). La reivindicación 9, que corresponde a la antigua reivindicación 11, ha sido modificada para mencionar que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las secuencias de CDRs dentro de los pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR allí listados. Esta modificación se encuentra debidamente soportada en toda la descripción de la solicitud, por ejemplo, la Tabla 1 y las reivindicaciones tal como se presentaron originalmente.
- 1.3** Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas solo con el propósito de reenumerarlas y ajustar su correspondiente dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y que se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que las modificaciones aquí presentadas se ajustan a los requisitos legales según el artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el anteriormente presentado y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Por otra parte, en caso de que el examinador considere necesario la realización de un nuevo examen de patentabilidad, solicitamos respetuosamente notificarnos al respecto a fin de proceder a realizar el pago correspondiente.

3. La materia objeto de las reivindicaciones es clara

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas

reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

No obstante lo anterior, a continuación se desea presentar algunas aclaraciones en cuanto a las observaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico:

- 3.1** El examinador afirma que la reivindicación 1 carece de claridad porque no menciona el residuo quelante y el emisor de positrones específicos para llevar a cabo la invención. El examinador señala que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y debe incluir todas las características técnicas esenciales de la molécula reivindicada para distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Al respecto respetuosamente discrepamos de la opinión del examinador. No obstante, a fin de darle continuidad al trámite de la solicitud, la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar el emisor de positrones y el agente quelante.

- 3.2** El examinador solicita que se modifique la reivindicación 10 para tener en cuenta que el método de obtención de imágenes de un tejido se realiza *in vitro*.

Al respecto, se hace notar que, si bien consideramos que la reivindicación tal como está redactada es clara, únicamente a fin de darle continuidad al trámite de la solicitud, se ha modificado el preámbulo de la reivindicación para reflejar que el método reclamado se realiza *in vitro*.

4. La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa

El examinador afirma que la descripción carece de un desarrollo concreto o explícito de un anticuerpo conjugado radiomarcado que comprenda cualquier residuo quelante y cualquier emisor de positrones.

Al respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con la apreciación de que la descripción carece de soporte para los emisores de positrones diferentes a ^{89}Zr y residuos quelantes distintos de la desferrioxamina. En particular, se hace notar que la Sección B de la descripción de la solicitud, titulada "Emisores de Positrones y Residuos

Quelantes" proporciona emisores de positrones ejemplares, incluidos ^{89}Zr , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{76}Br , ^{124}I y ^{18}F - véanse del párrafo 1 al 3 completos en la página 33). La Sección B también proporciona residuos quelantes ejemplares que incluyen:

"desferrioxamina (DFO), ácido 1,4,7,10-tetraacético (DOTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra (metilfosfónico) (DOTP), ácido 1R, 4R, 7R, 10R-tetrametil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTMA), ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8, 11-tetraacético (TETA), H_4octapa , H_6fospa , H_2dedpa , H_5decapa , H_2azapa , HOPO, DO2A, 1,4,7,10-Tetrakis (carbamoilmetil) -1,4,7,10-tetraazaciclododecano (DOTAM), 1,4,7-triazaciclononano-N, N', N''- ácido triacético (NOTA), 1,4,7,10-Tetrakis (carbamoilmetil) -1,4,7,10-tetraazaciclododecano (DOTAM), 1,4,8,11-tetraazabicyclo [6.6.2] hexadecano-4, 11-ácido dicético (CB-TE2A), 1,4,7,10 - Tetraazaciclododecano (Cyclen), 1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecano (Cyclam), quelantes octadentados, quelantes hexadentados, quelantes a base de fosfonato, quelantes macrocíclicos, quelantes que comprenden macrociclios c ligandos de tereftalamida, quelantes bifuncionales, fusarinina C y quelantes derivados de fusarinina C, triacetilfusarinina C (TAFC), ferrioxamina E (FOX E), ferrioxamina B (FOX B) y ferricromo A (FCHA)", véase el párrafo que conecta las páginas 33 y 34.

Además, el solicitante describe en la Sección C, titulada "Preparación de Conjugados Anti-PD-L1 Radiomarcados" de la página 33 a la página 35, cómo se preparan los conjugados anti-PD-L1 radiomarcados, incluyendo la provisión de los sitios de conjugación en el anticuerpo. El solicitante ilustra la preparación de un ejemplo de conjugado radiomarcado anti-PD-L1 en los Ejemplos. Es importante destacar que fue el solicitante quien concibió y redujo a la práctica los conjugados anti-PD-L1 radiomarcados que comprenden anticuerpos anti-PD-L1 que tienen las secuencias especificadas, y que proporciona un amplio soporte para los mismos a lo largo de toda la descripción.

Por tanto, es posible manifestar que la descripción divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Además, es posible manifestar que la descripción de la presente solicitud divulga la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención la invención

reivindicada, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, cumpliendo así con el requerimiento del artículo 28I, literal e.

5. Las invenciones reivindicadas comparten un concepto común inventivo

El examinador considera que 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 sean comunes a todas las invenciones. En particular, el examinador objeta que las reivindicaciones carecen de unidad de invención con respecto a la divulgación contenida en el documento de **Li et al.** (J. Nucl. Medicine, 57 (S2):337, 2016; **D1**) y el documento **WO 2016/162368 (D2)**. El examinador cita al documento D1 como una descripción de una técnica de inmuno-PET *in vivo* para determinar de forma no invasiva la expresión de PD-L1 en un tumor para ayudar a seleccionar pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti-PD-1/PD-L1 y la monitorización de la expresión de PD-L1 durante la terapia. El examinador afirma que el documento D2 proporciona un método para detectar un tumor positivo para PD-L1 en un paciente mediante imágenes con un anticuerpo anti-PD-L1 radiomarcado.

Si bien no concordamos en absoluto con la opinión del examinador, únicamente con propósito de darle continuidad al trámite de la presente solicitud, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para señalar que el anticuerpo es un anticuerpo humano aislado y hacer referencia a la deferoxamina como agente quelante y al ^{89}Zr como radiomarcaje. Con respecto a las secuencias de aminoácidos enumeradas en la reivindicación 1 que conforman los pares HCVR/LCVR del anticuerpo, consideramos que los inmunoconjugados radiomarcados reivindicados exhiben unidad de invención ya que ni D1 ni D2, solos o en combinación, enseñan o sugieren la molécula actualmente reivindicada: un anticuerpo monoclonal humano anti-PD-L1 aislado que tiene las secuencias especificadas, conjugado con deferoxamina y marcado con el emisor de positrones ^{89}Zr .

Así, en vista de los argumentos aquí proporcionados y los demás argumentos presentados en la sección 6 del presente escrito en favor del nivel inventivo de la invención reivindicada, es posible considerar que la materia reivindicada comprende un único concepto técnico inventivo que constituye un avance tecnológico sobre el estado de la técnica.

En consecuencia, es posible afirmar que la solicitud hace referencia a un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conforman un único concepto inventivo, de acuerdo con lo estipulado en el artículo 25 de la Decisión 486.

6. Nivel inventivo

El examinador objeta en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del anticuerpo conjugado radiomarcado de las antiguas reivindicaciones 1 a 12, a la luz de las enseñanzas descritas en el documento Dan Li & Xiao-Hua Zhu, Journal of Nuclear Medicine., titulado "*Immuno-PET imaging using 89Zr labeled PD-L1 antibody in non-small cell lung cancer Xenograft*" (**D1**) y de las enseñanzas descritas en el documento WO2016162368 titulado "*Non-invasive imaging of tumor pd-l1 expression*" (**D2**), en cada caso combinadas con las enseñanzas del documento US2015203580, titulado "*Human Antibodies to PD-L1*" (**D3**)

El examinador considera al documento **D1** como una descripción de un anticuerpo de cadena pesada anti-PD-L1 (KN035) seleccionado de una amplia biblioteca de nanocuerpos de camélidos obtenidos mediante presentación de fagos, conjugado con la pisetiocianatobencil-deferrioxamina marcada con 89Zr (Df-Bz-NCS).

El examinador establece que la diferencia entre el objeto de la presente reivindicación 1 y el conjugado 89Zr-Df-KN035 del documento D1 es que el anticuerpo de la presente solicitud corresponde a un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina que comprende las secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR señaladas.

El examinador argumenta que no es posible demostrar un efecto técnico asociado con dicha diferencia, ya que considera que el quelante y el emisor de positrones no se mencionan en la reivindicación. El examinador sostiene que la invención simplemente proporciona anticuerpos alternativos a los del documento **D1**, luego afirma que los anticuerpos que tienen las secuencias especificadas ya se describen en el documento U.S. 2015/203580 (de Regeneron, **D3**).

El examinador concluye que las reivindicaciones son obvias ya que considera que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-PD-L1 del documento **D3** en el conjugado de anticuerpo radiomarcado del documento **D1** para lograr así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Con respecto al documento **D2**, el examinador argumenta que la publicación describe un anticuerpo IgG1 monoclonal murino PD-L 1.3.1 específico para el antígeno PD-L1 humano, que no reacciona de forma cruzada con PD-L1 murino, conjugado con ácido isotiocianatobencil dietilentriamina pentaacético (ITC-DTPA) y etiquetado con ⁸⁹Zr.

El examinador establece que la diferencia entre el objeto de la reivindicación 1 y la divulgación del documento **D2** es que los anticuerpos actualmente reivindicados, o sus fragmentos de unión a antígeno, corresponden a un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina que tiene las secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR especificadas.

El examinador argumenta que no es posible demostrar un efecto técnico asociado con dicha diferencia, ya que considera el quelante y el emisor de positrones no se mencionan en la reivindicación. El examinador sostiene que la invención simplemente proporciona anticuerpos conjugados radiomarcados alternativos de los de D2, luego argumenta que **D3** ya enseña que un anticuerpo anti-PD-L1 puede contener un marcador radionúclido para su uso en ensayos de diagnóstico, y proporciona anticuerpos que tienen las mismas secuencias que los enumerados en la presente reivindicación 1.

El examinador concluye que las reivindicaciones son obvias ya que considera que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica estaría motivada para incluir el anticuerpo anti-PD-L1 del documento **D3** en el conjugado de anticuerpo radiomarcado del documento D2 para lograr así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Al respecto, se hace notar que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que "*una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*". (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación proceden a destacar las diferencias entre la presente invención y el arte previo citado por el examinador, y a señalar cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado a la invención reivindicada que no puede derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas contenidas en los documentos **D1**, **D2** y **D3**, ya sea tomándolas de manera independiente o en combinación, para de esta forma hacer evidente la no obviedad de la invención reclamada por mi mandante.

Como primera medida, se hace notar que en el nuevo pliego reivindicatorio, la reivindicación 1 ha sido modificada con el propósito de indicar que el anticuerpo es un anticuerpo humano aislado y para especificar el emisor de positrones y el agente quelante. Ni **D1** ni **D2**, solos o en combinación con **D3**, enseñan o sugieren la molécula actualmente reivindicada: un anticuerpo anti-hPD-L1 humano aislado que tiene las secuencias especificadas, conjugado con desferrioxamina y marcado con el emisor de positrones ^{89}Zr .

Los autores del documento D1 divulgan un **anticuerpo de cadena pesada anti-PD-L1 de camélido** seleccionado de una gran biblioteca de nanocuerpos de presentación de fagos sin experiencia que se marcó con ^{89}Zr a través de un **conjugado de pisotiocianatobencil-desferrioxamina**. La "sonda" se evaluó en varias líneas celulares y en ratones que portaban xenoinjertos tumorales de la línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano A549. La publicación informa una relación de biodistribución de tumor a sangre es de $6,71 \pm 2,18$ a las 24 horas después de la inyección.

El documento **D2** menciona un **anticuerpo IgG1 monoclonal murino contra PD-L1 humano** que está conjugado con **ITC-DTPA [^{111}In]** (véase el documento **D2**, página 21, líneas 6-27). En dicho documento se demostró que la inmunorreactividad del anticuerpo era del 82% (véase el documento D2, página 26, línea 12). La captación de conjugado en tumores positivos para PD-L1 alcanzó el 36,4% de DI/g el día 3 y la Figura 3C del documento D2 muestra que la captación de conjugado se estabiliza después del día 3.

Ninguno de los documentos D1 ni D2, solos o en combinación, enseñan o sugieren la molécula actualmente reivindicada: un anticuerpo anti-hPD-L1 humano aislado, que tiene las secuencias especificadas, conjugado con desferrioxamina y marcado con el emisor de positrones ^{89}Zr . Además, ninguna de las publicaciones apunta a un uso

preferencial de un anticuerpo anti-hPD-L1 conjugado con deferoxamina marcada con ^{89}Zr .

Además, los conjugados de anticuerpos humanos radiomarcados de las reivindicaciones del solicitante tienen alta especificidad e inmunorreactividad contra tumores que expresan PD-L1. Estas propiedades hacen que dichos conjugados sean especialmente útiles para obtener imágenes de un tumor positivo para PD-L1 y para seleccionar pacientes para la terapia. Además, los conjugados actualmente reivindicados exhiben efectos mejorados inesperados en relación con los del documento **D1** y **D2**.

Las publicaciones citadas examinan la captación de conjugado en células tumorales que sobreexpresan PD-L1 inyectadas por vía subcutánea en ratones. La presente solicitud caracteriza los compuestos reivindicados usando métodos comparables, que incluyen líneas celulares que expresan PD-L1 y ratones que portan xenoinjertos tumorales, usando puntos de tiempo similares y dosis de conjugado radiomarcado similares. Como se describe a continuación, los compuestos reivindicados muestran características superiores y son inventivos con respecto a los compuestos divulgados en los documentos **D1** o **D2**, ya sea tomando sus enseñanzas de manera independiente o en combinación.

El **ejemplo 4** demuestra la especificidad de unión del conjugado de anticuerpo radiomarcado. Como se explica en el párrafo [0231] de la presente solicitud, la inmunorreactividad es una medida del porcentaje de anticuerpo conjugado radiomarcado que es capaz de unirse a su antígeno (en relación con el anticuerpo no marcado). Es importante una alta inmunorreactividad ya que este mantenimiento de la unión puede dar como resultado, en última instancia, la administración de dosis más bajas del anticuerpo a los pacientes. Como se muestra en la Tabla 8, el anticuerpo anti-PD-L1 marcado con ^{89}Zr retuvo la inmunorreactividad después de la conjugación y el radiomarcaje, con un % de IR que varió del 87,5% al 98,1% en los estudios (un promedio del 93% en 3 estudios con dos líneas celulares), mientras que los anticuerpos de control muestran un % de IR de menos del 1%. Estos resultados se observaron para dos tipos de tumores, a saber, MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1^{-/-}-hPD-L1^{Tg} y LOX-IMVI. Estos valores son superiores a los de los inmunoconjugados del documento **D1** o **D2**.

El **Ejemplo 6** investiga luego la localización del anticuerpo radiomarcado en xenoinjertos de ratones para determinar la captación tumoral y la biodistribución del radiomarcaje después de la administración. Los tumores se cultivaron en ratones

desnudos NCr inyectados con la línea celular MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1^{-/-}hPD-L1^{Tg}, que está diseñada para eliminar la PD-L1 murina de la MC38 de tipo salvaje y para sobreexpresar la PD-L1 humana de longitud completa. La biodistribución se midió 6 días después de la inyección: la captación de conjugado en el tumor fue de 55,3% ID/g con una relación de tumor a sangre de 7,3 veces. Es importante destacar que los % DI/g de hígado y bazo fueron mínimos (3,1% DI/g y 4,4% DI/g, respectivamente). Consulte la Tabla 13 y el párrafo [0207]. Como se muestra en la Tabla 14, para los tumores LOX-IMVI, la captación tumoral fue del 20,6% DI/g a una dosis de 0,3 mg/kg.

Incluso después de 6 días después de la inyección, se observa la captación tumoral del radiomarcaje. Ninguna otra molécula de unión anti-PD-L1 mencionada en las publicaciones citadas demuestra esta característica.

El **Ejemplo 7** investiga adicionalmente la localización del anticuerpo radiomarcado. Como se muestra en la Tabla 15 y como se comenta en el párrafo [0217] de la solicitud PCT/US2017/064215 publicada, para tumores MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1^{-/-}hPD-L1^{Tg} en ratones humanizados para PD-L1, la captación tumoral a una dosis de 1 mg/kg fue 34,1 % ID/g. Esta alta absorción fue sorprendente dado que PD-L1 también se expresa en tejidos normales en estos ratones. En la Tabla 16, a una dosis de 3 mg/kg, la captación tumoral fue del 28,7% DI/g. Por consiguiente, los resultados de los Ejemplos 6 y 7 muestran que el anticuerpo anti-PD-L1 marcado con ⁸⁹Zr puede localizarse significativa y específicamente en tumores, incluso si otras células expresan PD-L1.

Los experimentos divulgados en el **Ejemplo 9** afirman la inmunorreactividad del conjugado de anticuerpo radiomarcado (véase la Tabla 19, donde se observaron valores de inmunorreactividad de **84,5** y **88,8%** - un promedio de 86,7% para dos lotes diferentes. Se investigó la biodistribución del anticuerpo radiomarcado en ratones a lo largo de un período de 6 días y los resultados se presentan en la Tabla 20. Como se discutió en el párrafo [0235] de la solicitud PCT/US2017/064215 publicada, la captación mediada por la diana marcada del conjugado de anticuerpo marcado en tejidos específicos por encima de los niveles de ⁸⁹Zr en sangre no se observó durante un período de 6 días en ratones humanizados PD-L1/PD-1 a los que se les administró una única dosis intravenosa de 1 mg/kg del anticuerpo marcado, excepto en el bazo donde se observó un pequeño grado de captación mediada por la diana. Estos valores son superiores a los de las publicaciones citadas.

En los ensayos descritos anteriormente, los conjugados de anticuerpos radiomarcados actualmente reivindicados exhiben una inmunorreactividad superior en relación con los anticuerpos del documento **D1** o **D2**, usando métodos comparables para examinar la inmunorreactividad y la biodistribución (es decir, usando líneas celulares que expresan PD-L1 y ratones que portan xenoinjertos tumorales, utilizando puntos de tiempo similares y dosis de conjugado radiomarcado similares). Además, los conjugados de anticuerpos marcados radiactivamente reivindicados exhiben una captación tumoral superior y relaciones de tumor a sangre o de tumor a bazo en relación con los anticuerpos del documento **D1** o **D2**. Como tales, las reivindicaciones son inventivas sobre **D1** o **D2**, solas o en combinación con **D3**.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y de los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que el anticuerpo conjugado radiomarcado de la presente solicitud, tal como se encuentra reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio, implica un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las modificaciones aquí presentadas se ajustan a los requisitos legales según el artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La solicitud hace referencia a un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo de acuerdo con el requisito del artículo 25 de la Decisión 486;
- iii) La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla de acuerdo con el requisito del artículo 28 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no hubiese resultado obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 RADIOMARCADOS PARA IMÁGENES DE INMUNO-PET" a nombre de REGENERON PHARMACEUTICALS INC y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

8.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye **10** reivindicaciones.

8.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

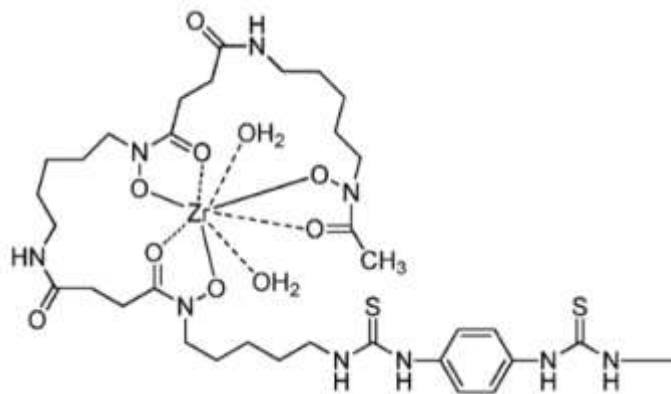
1. Un anticuerpo conjugado radiomarcado, CARACTERIZADO porque comprende un anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada humano monomérico (PD-L1), un residuo quelante que comprende desferoxamina, y un emisor de positrones ^{89}Zr , el 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.

2. El conjugado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno o más residuos de fórmula (**A**):



en donde L es el residuo quelante; M es el emisor de positrones; y z, independientemente de cada aparición, es 0 o 1; y en donde al menos uno de z es 1.

3. El conjugado de de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque -L-M es



, Zr es el emisor de positrones ^{89}Zr .

4. El conjugado de la reivindicación 1 a 3, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno, dos, o tres residuos de Fórmula (A).

5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO porque el anticuerpo tiene una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) se une a PD-L1 monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (K_D) de menos de aproximadamente 310 pM según se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37°C;

(b) se une a la PD-L1 humana monomérica con una K_D de menos de aproximadamente 180 pM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25°C;

(c) se une a la PD-L1 humana dimérica con una K_D de menos de aproximadamente 15 pM según se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37°C; y

(d) se une a la PD-L1 humana dimérica con una K_D de menos de aproximadamente 8 pM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25 °.

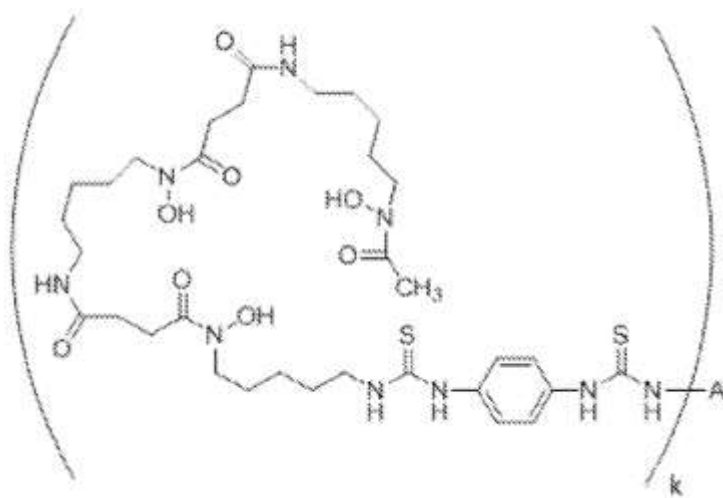
6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende en un par de secuencias de aminoácidos región

variable de cadena pesada (HCVR)/ región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 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.

7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende tres CDRs en una HCVR de SEQ ID NO: 82; y tres CDRs en una LCVR de SEQ ID NO: 90.

8. Un método para visualizar un tejido que expresa PD-L1 *in vitro*, CARACTERIZADO porque comprende administrar un anticuerpo conjugado radiomarcado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 al tejido; y visualizar la expresión de PD-L1 mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

9. Un compuesto de fórmula (III):



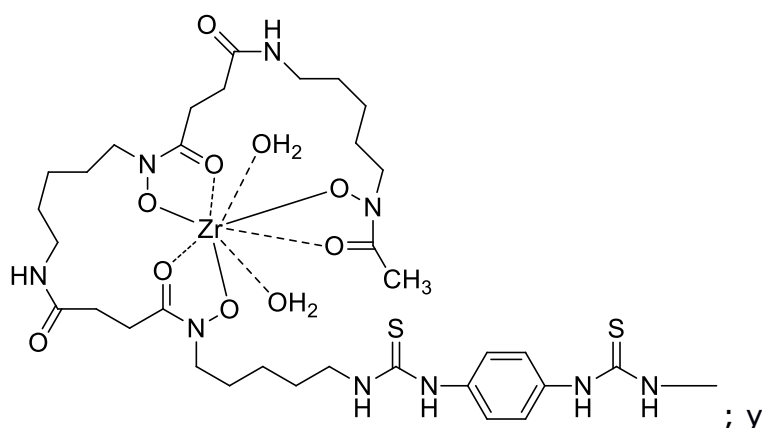
CARACTERIZADO porque A es un anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-L1 que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) y tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR) en un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada/región variable de la cadena

ligera (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste de 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; y k es un número entero de entre 1-30.

10. Un conjugado de anticuerpo aislado humano radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando de muerte de programada humano 1 (PD-L1), un resto quelante y un emisor de positrones, en el que:

(i) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO : 84; el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86; el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88; el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92; el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96;

(ii) el resto quelante comprende



(iii) el emisor de positrones es ^{89}Zr .



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0005842
Recibo: 21-90313
Fecha: 27/08/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 575127
CUS: 1108690329

Patente PCT
ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 RADIOMARCADOS PARA IMÁGENES DE INMUNO-PET

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680