

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. **16929** notificado mediante notificación electrónica el 02 de noviembre de 2021, relacionado con el primer 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 modifican las antiguas reivindicaciones 1 y 9 para indicar que los anticuerpos comprenden las seis CDRs enumeradas dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR del anticuerpo H4H8314N. Estas modificaciones se encuentran debidamente soportadas por la descripción como fue publicada originalmente, por ejemplo, la Tabla 1 y las reivindicaciones 8 y 24 tal como se presentaron originalmente

- 1.2** Se modifican las reivindicaciones restantes para ajustarse a los cambios realizados en las reivindicaciones independientes.
- 1.3** Las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósitos de reenumeración, para ajustar su dependencia y para corregir errores de gramática.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud inicial, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del 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 recibo de pago por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas igual que el presentado anteriormente.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

Dado que la materia del actual pliego reivindicatorio ha sido redirigida a un grupo inventivo diferente al estudiado en el oficio de la providencia, se adjunta recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

3. Claridad de las nuevas reivindicaciones

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 a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud. No obstante, a continuación se desea presentar algunas aclaraciones con respecto a las observaciones realizadas por el examinador:

- 1.1** El Examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 2 y 5 por incluyen frases que considera ambiguas y/o imprecisas. Si bien creemos que las reivindicaciones presentadas son claras y el alcance la protección solicita es preciso, únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud el solicitante ha modificado las reivindicaciones 2 y 5 sustituyendo los términos objetados por un rango numérico concreto.
- 1.2** La reivindicación 6 ha sido modificada incorporando las correcciones señaladas por el examinado.

Así, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, es posible manifestar que el alcance de la invención es claro y cuenta con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención

El Examinador reitera la objeción por falta de unidad de invención. Si bien discrepamos respetuosamente del concepto del examinador, únicamente con el fin de darle continuidad al trámite de la solicitud, el solicitante ha modificado las reivindicaciones para dirigir las a la materia del Grupo inventivo 4, es decir, para enumerar las secuencias del anticuerpo H4H8314N ejemplificado en la descripción de la solicitud (HCVR/LCVR SEQ ID NO: 82/90). En consecuencia, se realiza el pago de la tasa correspondiente por un nuevo examen de patentabilidad.

Por lo tanto, a la luz de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, es posible manifestar que las invenciones de la solicitud comprenden un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo, cumpliendo así con el requerimiento de acuerdo con el artículo 25 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador objeta en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del anticuerpo conjugado radiomarcado de las antiguas reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9, 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**), en combinación con las enseñanzas del documento US2015203580, titulado "*Human Antibodies to PD-L1*" (**D3**).

El Examinador cita a **D1** como una descripción de un anticuerpo de cadena pesada anti-PD-L1 (KN035) seleccionado de una amplia biblioteca de nanocuerpos de camélidos obtenidos a través de expresión en fagos, conjugados con pisotiocianatobencil-desferrioxamina marcado con 89Zr (Df-Bz-NCS). El Examinador afirma que la diferencia entre el objeto de la reivindicación 1 y el conjugado 89Zr-Df-KN035 de **D1** es que el anticuerpo de la presente solicitud corresponde a un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina que comprende las secuencias de aminoácidos del anticuerpo H2M8306N del Grupo Inventivo. I. El examinador alega que la invención simplemente proporciona anticuerpos alternativos a los de **D1**, luego afirma que las secuencias del anticuerpo H2M8306N ya se encuentran divulgadas en el documento **D3**. El examinador concluye que las reivindicaciones son obvias, ya que considera que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada para incluir el anticuerpo anti-PD-L1 de **D3** en el conjugado de anticuerpo radiomarcado de **D1** para llegar así al objeto de la antigua reivindicación 1.

Al respecto, se hace reitera 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** 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, el solicitante discrepa respetuosamente de que el conjugado radiomarcado que comprende las secuencias de aminoácidos del anticuerpo H2M8306N

carece de actividad inventiva. Sin embargo, con el propósito de darle continuidad al trámite de la presente solicitud, el conjugado radiomarcado de la reivindicación 1 a sido redirigido al anticuerpo ejemplificado H4H8314N el cual el solicitante considera que también es inventivo, al menos por las razones expuestas a continuación.

El documento **D1** no enseña ni sugiere la molécula actualmente reivindicada: un anticuerpo anti-hPD-L1 humano aislado que se caracteriza por las secuencias CDRs recitadas, conjugado con desferrioxamina y marcado con el emisor de positrones ⁸⁹Zr. El documento **D1** examina la captación de conjugados en células tumorales que sobreexpresan PD-L1 inyectadas subcutáneamente en ratones. La presente solicitud caracteriza los compuestos reivindicados utilizando métodos comparables, incluidas líneas celulares que expresan PD-L1 y ratones que portan xenoinjertos tumorales, utilizando puntos de tiempo y dosis similares de conjugado radiomarcado.

Los autores de **D1** divulgan un **anticuerpo anti-PD-L1 de cadena pesada de camélido** seleccionado de una gran biblioteca de fagos de nanocuerpos ingenuos que se marcó con ⁸⁹Zr a través de un **conjugado de pisotiocianatobencil-desferrioxamina**. La "sonda" se evaluó en varias líneas celulares y en ratones portadores de xenoinjertos tumorales A549 de la línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano. La publicación informa de una **proporción de biodistribución de tumor a sangre de 6,71 ± 2,18 a las 24 horas después de la inyección**.

El conjugado de anticuerpo humano radiomarcado de las presentes reivindicaciones tiene alta especificidad e inmunorreactividad contra tumores que expresan PD-L1. Estas propiedades hacen que tales conjugados sean especialmente útiles en la formación de imágenes de un tumor positivo para PD-L1 y en la selección de pacientes para la terapia. Además, el conjugado actualmente reivindicado muestra efectos mejorados e inesperados en relación con los de **D1**.

Excelente inmunorreactividad

Tanto el **Ejemplo 4** como el **Ejemplo 9** demuestran la inmunorreactividad (IR) de los conjugados reivindicados. 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). Véase el 2do párrafo de la página 67 de la descripción presentada con el radicado del 4 de junio de 2019. Debido a la alta inmunorreactividad, se pueden administrar a los pacientes dosis más bajas del conjugado de anticuerpo.

Como se muestra en la Tabla 8, el anticuerpo anti-PD-L1 marcado con ^{89}Zr del solicitante retuvo la inmunorreactividad después de la conjugación y el marcaje radiactivo, con un % de IR que varió del 87,5 % al 98,1 % en todos los estudios (un promedio del 93 % en 3 estudios con dos líneas celulares), mientras que los anticuerpos de control muestran un % de IR inferior al 1%. Estos resultados se observaron para dos tipos de tumores, a saber, MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1-/-hPD-L1Tg y LOX-IMVI.

Los experimentos informados en el **Ejemplo 9** confirman la inmunorreactividad del conjugado de anticuerpo radiomarcado (ver la Tabla 19, donde se observaron valores de inmunorreactividad de **84,5** y **88,8 %**, un promedio de 86,7 % para dos lotes diferentes).

Tabla 19: Inmunoreactividad de anticuerpo conjugado DFO-anti-PD-L1 etiquetado con ^{89}Zr e isotipo de control ^{89}Zr -DFO-IgG4P	
Radioinmunoconjugado	Inmunoreactividad
anticuerpo conjugado ^{89}Zr -DFO-anti-PD-L1 (lote 1)	84,5%
anticuerpo conjugado ^{89}Zr -DFO-anti-PD-L1 (lote 2)	88,8%
isotipo de control ^{89}Zr -DFO-IgG4P	8,8%

Los valores de IR informados en ambos ejemplos son superiores en comparación con los de los inmunoconjugados de **D1**.

Biodistribución excepcional

La memoria descriptiva del solicitante proporciona varios ejemplos en los que se evaluó la localización del anticuerpo radiomarcado en xenoinjertos de ratones para determinar la captación tumoral y la biodistribución del radiomarcado después de la administración. Como se muestra en el **Ejemplo 6**, los tumores que sobreexpresan hPD-L1 de longitud completa se cultivaron en ratones macho desnudos NCr. Una vez que los tumores alcanzaron un volumen medio de 50-150 mm³, se administró a los ratones anticuerpo anti-PD-L1 radiomarcado. La biodistribución se midió 6 días después de la inyección: la captación del conjugado en el tumor fue del 55,3 % ID/g con una proporción de tumor a sangre de 7,3 veces. Es importante señalar que **el %ID/g de hígado y bazo fue mínimo** (3,1 %ID/g y 4,4 %ID/g, respectivamente). Ver Tabla 13 y el 1er párrafo de la página 60.

Tabla 13: %ID/g promedio en tejidos analizados				
MUESTRA	⁸⁹ Zr-H1H8314N		Anticuerpo control isotipo- ⁸⁹ Zr	
	PROMEDIO	DESV EST	PROMEDIO	DESV EST
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g
HÍGADO	3,1	0,4	0,9	0,9
BAZO	4,4	1,1	1,5	1,3
RIÑÓN	4,0	0,7	1,4	1,6
HUESO	5,1	2,6	1,7	1,6
PULMÓN	5,1	1,1	2,5	3,0
CORAZÓN	2,4	0,2	1,3	1,4
SANGRE	7,6	1,6	3,8	4,6
TIMO	5,3	3	2,8	2,2
MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1 ^{+/+} -hPD-L1 ^{TE}	55,3	12,2	3,0	3,3
INTESTINO DELGADO	1,5	0,3	0,6	0,6

Como se muestra en la Tabla 14, para los tumores LOX-IMVI, la captación tumoral fue del 20,6 % ID/g a una dosis de 0,3 mg/kg.

Tabla 14: Promedio % ID/G en tejidos analizados del segundo estudio (tumores LOX-IMVI)						
MUESTRA	⁸⁹ Zr-DFO-H1H8314N 0,3 mg/Kg		⁸⁹ Zr-DFO-H1H8314N 1mg/Kg		Anticuerpo control isotipo- ⁸⁹ Zr	
	PROMEDIO	DESV EST	PROMEDIO	DESV EST	PROMEDIO	DESV EST
	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g
HÍGADO	2,9	0,3	3,3	0,2	3,9	0,3
BAZO	4,2	0,2	4,3	0,9	4,2	0,7
RIÑÓN	4,3	0,4	4,3	0,8	3,4	0,4
HUESO	3,2	0,6	2,7	0,5	3,6	0,4
PULMÓN	5,7	1,0	6,6	1,6	5,9	1,2
CORAZÓN	3,2	0,8	3,2	0,4	2,9	0,6
SANGRE	8,1	1,4	9,5	1,0	11,1	6,2
TIMO	5,3	2,3	5,6	0,7	4,9	1,4
TUMOR LOX-IMVI	20,6	2,7	10,6	2,6	12,0	1,8
INTESTINO DELGADO	1,5	0,2	1,8	0,4	2,0	0,3

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

De manera similar, el **Ejemplo 7**, Tabla 15 y el párrafo [0217] muestran que en ratones humanizados para PD-L1, que desarrollan los mismos tumores y a los cuales se les

administró anticuerpo radiomarcado, la captación del tumor a una dosis de 1 mg/kg fue del 34,1 % DI/g.

Tabla 15: %ID/g promedio en tejidos analizados de anticuerpo anti-PD-L1 a 1 mg/Kg		
MUESTRA	PROMEDIO	DESV EST
	%ID/g	%ID/g
HÍGADO	8,6	1,5
BAZO	14,1	1,1
RIÑÓN	7,8	1,0
HUESO	4,5	1,4
PULMÓN	7,9	3,0
CORAZÓN	4,3	1,1
SANGRE	9,1	4,6
TIMO	9,7	3,5
MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1 ^{-/-} hPD-L1 ^{Tg}	34,1	18
INTESTINO DELGADO	2,4	0,9

Esta captación tumoral alta 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% ID/g.

Tabla 16: %ID/g promedio en tejidos analizados de anticuerpo anti-PD-L1 a 3 mg/Kg		
MUESTRA	PROMEDIO	DESV EST
	%ID/g	%ID/g
HÍGADO	6,7	1,4
BAZO	9,7	1,3
RIÑÓN	7,0	1,1
HUESO	3,6	0,6
PULMÓN	11,0	1,0
CORAZÓN	4,7	0,7
SANGRE	12,4	2,1
TIMO	7,6	0,5
MC38-cOVA/eGFP-mPD-L1 ^{-/-} hPD-L1 ^{Tg}	28,7	13,1
INTESTINO DELGADO	0,4	0,2

El ejemplo 9 demuestra que no hay captación mediada por la diana del conjugado de anticuerpo marcado en tejidos específicos por encima de los niveles de ^{89}Zr en sangre durante un período de 6 días en ratones humanizados PD-L1/PD-1 a los que se les administró una dosis IV única de 1 mg/kg del anticuerpo marcado, excepto en el caso del bazo, donde se observó un pequeño grado de captación mediada por la diana. Ver Tabla 20 y 2do párrafo de la página 69. Estos valores son superiores a los de las publicaciones citadas por el examinador.

Tabla 20: Datos de Biodistribución Ex Vivo Promedio				
Tejido	Niveles de ^{89}Zr el día 6 después de dosis (%ID/g)		Niveles de ^{89}Zr el día 10 después de dosis (%ID/g)	
	Promedio	Desv Est	Promedio	Desv Est
Sangre	9,4	2,2	1,2	1,4
Corazón	3,1	0,6	1,2	0,4
Pulmón	5,9	0,7	2,6	0,7
Hígado	4,9	1,9	20,2	7,8
Bazo	10,2	1,9	12,1	3,0
Riñones	5,3	1,1	3,9	1,3
Estómago	0,9	0,3	0,4	0,1
Intestino Delgado	1,5	0,3	0,9	0,1
Ciego	1,0	0,2	0,6	0,2
Intestino Grueso	1,4	0,3	0,7	0,2
Hueso (Fémur)	6,3	2,1	6,9	1,4
Timo	6,7	1,6	5,3	1,1
Músculo	0,9	0,1	0,5	0,1
Vajiga	4,3	2,1	1,7	0,9
Cerebro	0,4	0,1	0,2	0,1
Abreviatura: %ID/g = Dosis inyectada en Porcentaje por gramo (de tejido)				

En consecuencia, los resultados de los Ejemplos 6, 7 y 9 muestran que el anticuerpo anti-PD-L1 marcado con ^{89}Zr puede localizarse significativa y específicamente en tumores, incluso si otras células expresan PD-L1.

Los ensayos descritos anteriormente utilizan métodos comparables para examinar la inmunorreactividad y biodistribución (es decir, utilizando líneas celulares que expresan PD-L1 y ratones portadores de xenoinjertos tumorales, utilizando puntos de tiempo y dosis similares de conjugado radiomarcado) a las de **D1**. Sin embargo, el conjugado de anticuerpo radiomarcado actualmente reivindicado muestra una inmunorreactividad superior en relación con los anticuerpos de **D1**. Además, el conjugado de anticuerpo

radiomarcado reivindicado muestra una captación tumoral superior y proporciones de tumor a sangre o de tumor a bazo en relación con los anticuerpos de **D1**.

Ninguno de los documentos citados divulga o sugiere que un conjugado de anticuerpo radiomarcado que se caracteriza por el par de secuencias HCVR/ LCVR) recitadas, conjugado con desferrioxamina y marcado con el emisor de positrones ⁸⁹Zr tiene alta especificidad e inmunorreactividad contra tumores que expresan PD-L1 y efectos mejorados e inesperados sobre los conjugados del arte previo, ni mucho menos enseña que serían especialmente útiles en la formación de imágenes de un tumor positivo para PD-L1 y en la selección de pacientes para la terapia.

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.

6. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La invención reclamada por la presente solicitud es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 de la Decisión 486; y
- iii) Las invenciones reclamadas en el nuevo pliego reivindicatorio conforman un único concepto inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 25 de la Decisión 486.
- iv) La invención reclamada no está comprendida en el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

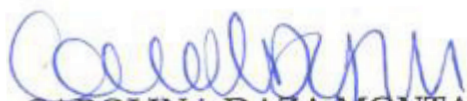
Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada *"ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 RADIOMARCADOS PARA IMÁGENES DE INMUNO-PET"* a nombre de REGENERON PHARMACEUTICALS INC y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; 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.

7. Anexos

- 7.1** Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye diez (**10**) reivindicaciones.
- 7.2** Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.
- 7.3** Recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

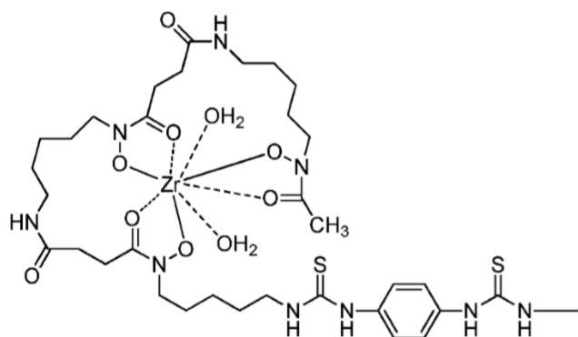
1. Un conjugado de anticuerpo radiomarcado, CARACTERIZADO porque comprende un anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al ligando 1 de muerte programada (PD-L1) humano monomérico, un residuo quelante que comprende desferrioxamina, y un emisor de positrones ^{89}Zr , en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (HCDRs) en una región variable de la cadena pesada (HCVR) establecida en la SEQ ID NO: 82 y tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (LCDRs) en una región variable de la cadena ligera (LCVR) establecida en la SEQ ID NO: 90.

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



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

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



, y 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 a 4, CARACTERIZADO porque el anticuerpo tiene una propiedad seleccionada del grupo que consiste en:

(a) se une a PD-L1 humana monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (K_D) de 0 a 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 0 a 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 0 a 15 pM según se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 37 °C; y

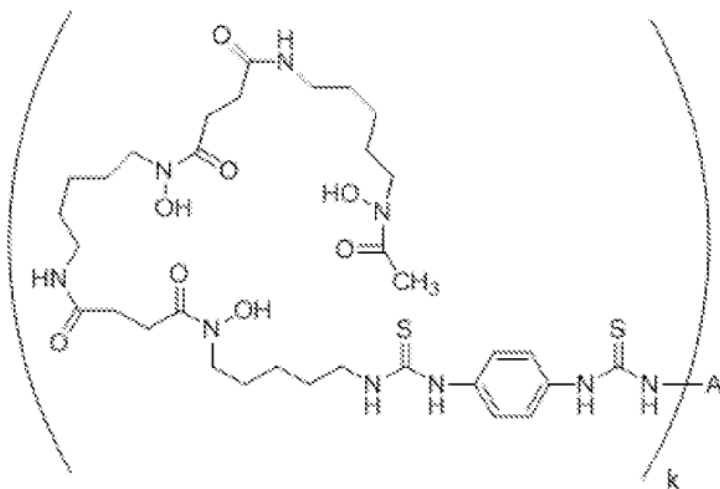
(d) se une a la PD-L1 humana dimérica con una K_D de 8 pM en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie a 25 °C.

6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (HCVR)/ región variable de la cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 82/90.

7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende tres CDRs de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en los que el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84; el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86; el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88; el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92; el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94; y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96.

8. Un método *in vitro* para visualizar un tejido que expresa PD-L1, CARACTERIZADO porque comprende administrar el 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):



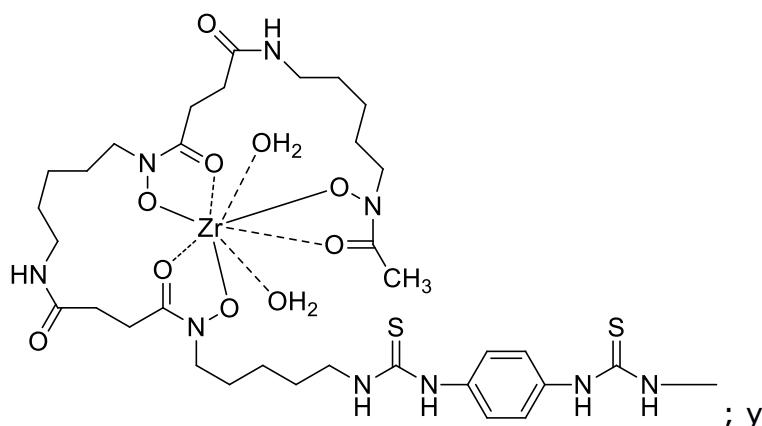
CARACTERIZADO porque A es un anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-L1 que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDRs) en una región variable de la cadena pesada (HCVR) establecida en la SEQ ID NO: 82 y tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (LCDR) en una región variable de la cadena ligera (LCVR) establecida en la SEQ ID NO: 90; y *k* es un número entero de entre 1 a 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 1 de muerte programada (PD-L1) humano, un resto quelante y un emisor de positrones, en el que:

(i) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDRs de la cadena ligera

(LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84; el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86; el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88; el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92; el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94; y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96;

(ii) el resto quelante comprende



(iii) el emisor de positrones es ⁸⁹Zr.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0005842

Recibo: 22-5730

Fecha: 26/01/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 629090

CUS: 1300236051

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	\$ 176,000	\$ 176,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
TOTAL					\$ 1,367,500