

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15696 de 4 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

Señores  
**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “CONJUGADOS DE ANTICUERPO MODULADOR DE EMPALME-FÁRMACO Y MÉTODOS DE USO”

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/035015

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 31 de mayo de 2019.

**PRIORIDAD:** US, 62/679,631 01 de junio de 2018.

US, 62/679,672 01 de junio de 2018.

US, 62/779,324 13 de diciembre de 2018.

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. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2020/0016137, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

### 2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos de enlazador-fármaco y conjugados anticuerpo-fármaco que se unen a blancos de oncología humana.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea proporcionar compuestos de enlazador-fármaco y los conjugados anticuerpo-fármaco que comprenden un resto farmacológico de modulador de empalme.

### 3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 02 de mayo de 2024, bajo el N° NC2024/0006784.

### 4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 19 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclaman un uso del anticuerpo en función de la patología.



Oficio N° 15696 de 4 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

## 5. De la solicitud de patente

### 5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "CONJUGADOS ANTICUERPO FÁRMACO DERIVADOS DE DESOXIPLADIENOLIDA B CON ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA".

### 5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que las reivindicaciones 3 y 4 no son claras ni concisas, porque la definición de L es "L es un enlazador que está unido covalentemente a D", no hay una definición clara de los posibles sustituyentes. Se sugiere que las porciones estructurales que corresponden a L se divulguen completa y claramente, conforme con lo sustentado en la descripción.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 5, 9, 15, 16 no son claras, porque utilizan la expresión "al menos" la cual no es limitativa.

Esta oficina informa que la reivindicación 10 no es clara, ya que no se entiende cómo y en que posibles posiciones se acopla el enlazador en la estructura, así como no se aclara cuales son los posibles enlazadores. Se sugiere se divulgue cuales, y en que posiciones puede acoplarse el enlazador, conforme con lo sustentado en la descripción.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 11 y 14 no son claras ni concisas, ya que utilizan las expresiones "enlazador autoinmolable", "enlazador autoescindible". Se sugiere se divulgue el método de escisión del enlazador, conforme con lo sustentado en la descripción.

Esta oficina informa que, la reivindicación 17 no es clara, porque el segundo dibujo que describe la estructura del enlazador escindible L no se encuentra bien definido y dificulta establecer la estructura de este correctamente, lo cual dificulta establecer la diferencia con el estado de la técnica. Se sugiere reemplazar el dibujo por la estructura exacta que apenas se distingue en el documento.

Esta oficina informa que, que la reivindicación 20 no es clara, porque las expresiones "una célula que expresa HER2", "una célula que expresa CD138", "una célula que

Oficio N° 15696 de 4 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

expresa EPHA2”, “una célula que expresa CEACAM5”, “una célula que expresa STEAP1”.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el día 01 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                        | Fecha de publicación  |
|------|--------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | EP1508570    | “Novel physiologically active substances”     | 23 de febrero de 2005 |
| D2   | US2017151341 | “SITE SPECIFIC HER2 ANTIBODY DRUG CONJUGATES” | 01 de junio de 2017   |

D1<sup>1</sup> divulga un compuesto representado por la fórmula (I): (donde R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>21</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo hidroxilo, etc.), una sal farmacológicamente aceptable de dicho compuesto o un hidrato de los mismos. El compuesto (I) de la presente invención suprime la angiogénesis, en particular, suprime la producción de VEGF en condiciones de hipoxia y es útil como agente terapéutico para tratar el cáncer sólido.

D2<sup>2</sup> La presente invención proporciona conjugados de fármacos de anticuerpos HER2 específicos para sitios y métodos para su preparación y uso.

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

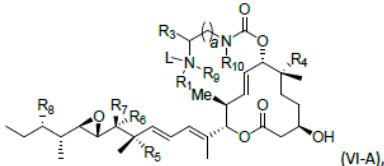
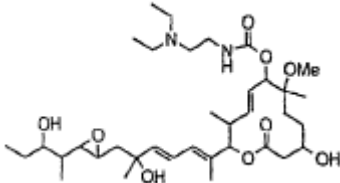
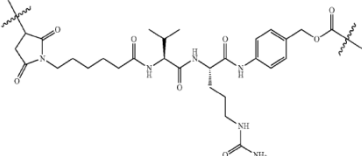
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (NC2024/0006784 del 02 de mayo de 2024) refiere a: “Un compuesto modulador de empalme de Fórmula (VI-A) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS<br>ESENCIALES      | D1                   | D2          |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
| Un compuesto L-D de fórmula (VI-A) | Compuesto ejemplo 87 | No menciona |

<sup>2</sup><https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/029587471/publication/EP1508570A1?q=EP1508570>

<sup>3</sup> <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/057485830/publication/US2017151341A1?q=US2017151341>

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><p>o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:</p></div>                                                                                                                                            | <div><p>Descripción. Pag 122</p></div> |                                                                                                                                                                                                                   |
| R1 y R9 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos –O–C(=O)– (alquilo C1-C6) y –CD3 | R1 es CH3<br><br>R9 es CH3                                                                                               | No menciona                                                                                                                                                                                                       |
| R3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos –O–C(=O)– (alquilo C1-C6)                     | R3 es hidrógeno                                                                                                          | Un enlazador o conector escindible de estructura AcLysvc<br><div></div> <p>Descripción, Tabla 3 Pág. 30 Reivindicación 5</p> |
| R4, R5 y R8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos –O– (alquilo C1-C6), grupos –O–C(=O)– (alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6                                                                                                                               | R4 es OME; R5 es OH; R8 es OH                                                                                            | No menciona                                                                                                                                                                                                       |
| R6 y R7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, –O–R17, –O–C(=O)–R17, –O–C(=O)–NR15R16, grupos alquilo C1-C6 y –NR15R16                                                                                                                                                                 | R6 podría ser H<br><br>R7 es H                                                                                           | No menciona                                                                                                                                                                                                       |
| R15 y R16 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R17, –C(=O)–R17 y –C(=O)–O–R17                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                          | No menciona                                                                                                                                                                                                       |
| R17 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8                                                                                                                                                                             | No menciona                                                                                                              | No menciona                                                                                                                                                                                                       |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos con estructura de pladienolidas de fórmula (I): y sus sales farmacológicamente aceptables útiles en la supresión de la angiogénesis, en particular, suprime la producción de VEGF en condiciones de hipoxia y es útil como agente terapéutico para tratar el cáncer sólido (Resumen)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación y los compuestos con estructura de pladienolidas de fórmula (I) divulgado en D2, consiste en que los

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

compuestos de la solicitud divulgan la formación de un conjugado anticuerpo, enlazador escindible fármaco.

El efecto que se logra al incluir específicamente el enlazador escindible para la formación de un conjugado enlazador escindible fármaco es que aumenta la biodisponibilidad del fármaco como citostático y citotóxicos, además de aumentar la actividad antitumoral de los anticuerpos dirigidos como el trastuzumab ADC HER2 en el modelo de xenoinjerto NCI–N87 de carcinoma gástrico donde se logra una reducción significativa en el aclaramiento total mediante un tratamiento de segunda línea que contiene trastuzumab más DM1 ligado covalentemente con una actividad antitumoral significativamente mejor (TGI 71%) (Descripción tabla 24 Pág. 671-672) que el compuesto 26 divulgado en D1 (Descripción tabla 3 Pág. 47).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el efecto antitumoral de las pladienolidas, divulgado en D1 para proporcionar compuestos antitumorales con estructura de pladienolidas modificados con parámetros farmacocinéticos mejorados?

Sin embargo, la inclusión de un conjugado anticuerpo, enlazador escindible unido covalentemente a un fármaco ya está divulgado en D2 que se refiere a conjugados de fármacos de anticuerpos HER2 específicos útiles en el tratamiento de diferentes cánceres (Resumen, Reivindicación 5, Descripción Tabla 21. Pág. 52).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un conjugado anticuerpo enlazador escindible covalentemente sobre las estructuras de pladienolidas de fórmula (I) del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente se considera obvio desarrollar conjugados de anticuerpo HER2 específicos, enlazador escindible unido covalentemente. los conjugados anticuerpo fármaco comprenden el trastuzumab<sup>3</sup>, el cual es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor HER2 (pág. 2, párr. 4) (pág. 5, Fig. 2<sup>a</sup>) (pág. 6, Fig. 3<sup>a</sup>), correspondiente al mismo anticuerpo de la solicitud de SEQ. ID 1 a 6, 19 y 20 (trastuzumab<sup>2</sup>), un enlazador que comprende restos peptídicos como lisina, glicina, serina, valina (pág. 5, Fig. 2<sup>a</sup>) (pág. 6, Fig. 3<sup>a</sup>), 4 o 5 unidades de polietilenglicol (PEG) y un resto de maleimida que une al anticuerpo trastuzumab y a los grupos de PEG, en donde la maleimida se une al anticuerpo mediante un residuo de cisteína (pág. 5, Fig. 2<sup>a</sup>) (pág. 6, Fig. 3<sup>a</sup>). <sup>1</sup>

Las reivindicaciones dependientes 4 a 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los conjugados de anticuerpo, enlazador escindible unido covalentemente a un fármaco de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

| Ítem | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D2   | EP1508570 | 1-23                       | Nivel inventivo      |

<sup>1</sup>Puthenveetil, S., He, H., Loganzo, F., Musto, S., Teske, J., Green, M., Graziani, E. I. (30/05/2017). Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. PLOS ONE, 12(5), e0178452. doi:10.1371/journal.pone.0178452

Oficio N° 15696 de 4 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

|    |              |        |                 |
|----|--------------|--------|-----------------|
| D4 | US2017151341 | 3 a 23 | 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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez  
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 15696 de 4 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |   |                                            |   |           |   |                                        |  |        |  |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--|--------|--|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |  |        |  |
| NC2024/0006784                                             |   | 1°                                         | X | 2°        |   | 3°                                     |  | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                                |   | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) |   |           |   |                                        |  |        |  |
| PCT/US2019/035015                                          |   | 31/05/2019                                 |   |           |   |                                        |  |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO) |   |                                            |   | Prioridad |   | Presentación                           |  |        |  |
| 01/06/2018                                                 |   |                                            |   | x         |   |                                        |  |        |  |
| Solicitante                                                |   |                                            |   |           |   |                                        |  |        |  |
| EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.                             |   |                                            |   |           |   |                                        |  |        |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:        |   |                                            |   |           |   |                                        |  |        |  |
| Art. 14                                                    | - | Art. 15                                    | - | Art. 20   | - | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |  | -      |  |

|                                             |                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                                                                        |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1 a 23                                                                                                                                 |
| Palabras clave utilizadas                   | Antibody drug conjugates<br>anti-HER2<br>antibody<br>splicing modulator OR splicing inhibitor<br>linker<br>spliceosome<br>pladienolide |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: A61P 35/00, C07D 405/00, A61K 39/00, C07K 7/00, C07K 14/00                                                                        |

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                              |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                    | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| SIPI                                                                                                                | NC2016/0005345                                                        | 15/12/2016                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | NC2018/0008667                                                        | 16/08/2018                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | NC2016/0000187                                                        | 25/07/2016                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
| ISA                                                                                                                 | EP1508570                                                             | 23/02/2005                                      | 1 a 23                                 | (Resumen, Descripción. Pág 2. Párr. [0004], Pág. 6-19; Ejemplo 132. Pág.122) | Y                                             |
|                                                                                                                     | WO2014068443                                                          | 08/05/2014                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | Puthenveetil, S., et al. PLOS ONE                                     | 2017                                            | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | Li, L., et al. Annals of Oncology                                     | 2017                                            | -                                      | -                                                                            | A                                             |
| Espacenet                                                                                                           | WO2006060533                                                          | 08/06/2006                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | CN105188763                                                           | 23/12/2015                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | RU2006147264                                                          | 20/07/2008                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | EP2478912                                                             | 25/07/2012                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2016030791                                                          | 03/03/2016                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | US20140275010                                                         | 18/09/2014                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |
|                                                                                                                     | EP2136209                                                             | 23/12/2009                                      | -                                      | -                                                                            | A                                             |



Oficio N° 15696 de 4 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0006784

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                                                             |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------|---|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US2016297885                                | 13/10/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -    | -                                                           | A |
| PatBase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | US2017210812                                | 27/07/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -    | -                                                           | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US2017151341                                | 01/06/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4-23 | (Resumen, Reivindicación 5, Descripción Tabla 21. Pág. 52). | Y |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US2016297885                                | 13/10/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -    | -                                                           | A |
| Google Académico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Fu, Y., et al. <i>Antibody Therapeutics</i> | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -    | -                                                           | A |
| (1) Cita completa literatura no patente (LNP)<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.<br><br>O<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                             | Puthenveetil, S., He, H., Loganzo, F., Musto, S., Teske, J., Green, M., ... Graziani, E. I. (2017). Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. <i>PLOS ONE</i> , 12(5), e0178452. doi:10.1371/journal.pone.0178452 |      |                                                             |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             | Li, L., Goedegebuure, S. P., & Gillanders, W. E. (2017). Preclinical and clinical development of neoantigen vaccines. <i>Annals of Oncology</i> , 28(suppl_12), xii11–xii17. doi:10.1093/annonc/mdx681                                                                                                           |      |                                                             |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             | Fu, Y., & Ho, M. (2018). DNA Damaging Agent Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. <i>Antibody Therapeutics</i> . doi:10.1093/abt/tby007                                                                                                                                                             |      |                                                             |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                                                             |   |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                                                             |   |
| <div><div><p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p><p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p><p>“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.</p><p>“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><p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p></div><div><p>“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.</p><p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p><p>“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.</p></div></div> |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                                                             |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: 18/07/2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                                                             |   |