

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ENLAZADORES SIN RASTRO Y CONJUGADOS DE PROTEÍNAS DE LOS MISMOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/012798

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de enero de 2020.

PRIORIDAD: US 16/243,02 del 8 de enero de 2019

PCT/US2019/012786 del 8 de enero de 2019

US 62/872,229 del 9 de julio de 2019

US 62/937,721 del 19 de noviembre de 2019

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

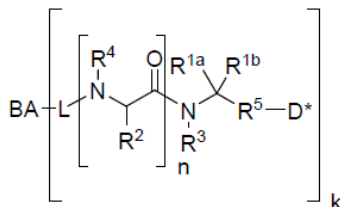
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 22 de agosto de 2024 bajo el número NC2021/0010315, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar enlazadores sin rastro y sus conjugados de proteínas (compuestos conjugados), y métodos para tratar una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen la administración de compuestos o cargas útiles mediante enlazador-cargas útiles sin rastro y sus conjugados de proteínas

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto que presenta la siguiente estructura:



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 22 de agosto de 2024.

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

4. De la solicitud de patente

4.1. 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: "COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN CONJUGADO DE UN ANTICUERPO, UN ENLAZADOR SIN RASTRO Y UN ESTEROIDE O GLUCOCORTICOIDE".

4.2. Reivindicaciones

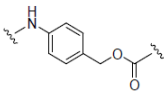
Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

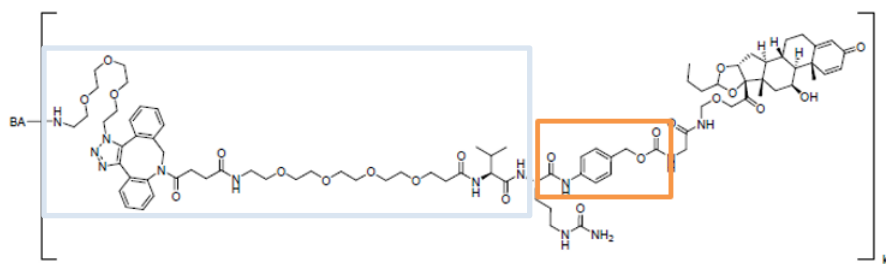
"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

El capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez que se busca proteger más de 5 estructuras Markush al parecer diferentes o con definiciones diferentes en múltiples reivindicaciones, lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque no se entiende a lo largo de las reivindicaciones que son los radicales BA, L, D, n y k; por mencionar un solo ejemplo : la formula general del compuesto indica que BA está directamente unido a L y las

reivindicaciones 6 y 12 mencionan que L comprende , pero la reivindicación 13 muestra en muchos de sus compuestos que L va seguido de una estructura amplia antes de llegar a BA, como se muestra a continuación:



, posteriormente en la reivindicación 8 menciona que BA se selecciona del grupo que consiste en un residuo de química clic, entre otros; pero en la reivindicación 13 menciona que BA es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno; por lo cual es necesario definir claramente los radicales mencionados en las reivindicaciones.

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Las reivindicaciones independientes 4, 6, 8, 36, 96 y 137 contienen todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, por lo cual, se requiere dejar la respectiva dependencia.

Se sugiere corregir las frases *“el compuesto de la reivindicación... seleccionado del grupo que consiste en...”* o *“el compuesto conjugado se selecciona”* de las reivindicaciones 104, 105, 110, 114, 115, 118, 124, 129, 130 y 132, por la frase: el compuesto de conformidad con la reivindicación ... en donde D* se selecciona...

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las definiciones de los radicales abarcan una amplia variabilidad estructural, lo que da pie a compuestos que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud, generando que se incremente de forma considerable su complejidad y, por lo tanto, no permite establecer el real alcance de lo que se protege; se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado.

Asimismo, se resalta que no existe evidencia de que todos los compuestos reivindicados conserven el mismo potencial terapéutico, en las páginas 640 a 657 se encuentran 19 compuestos de los cuales 1 compuesto (Q1L1-PIII-1) presenta buena solubilidad, buena estabilidad química y que al unirlo a un anticuerpo es el que libera mayor carga útil (fármaco) en el punto deseado (ver páginas 658 a 663, 665 a 670 y 683 a 684). Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Adicionalmente, se le recuerda al Solicitante que un compuesto debe caracterizarse por su estructura química y/o molecular, por lo tanto, no es correcto caracterizar partes de la estructura del compuesto con frases como BA es un agente de unión, L es un enlazador, D* es un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio..., D* es un residuo de un esteroide; entre otros, por lo tanto, se requiere definir cada componente de la estructura correctamente.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

Las reivindicaciones 1 a 12, 16 a 25, 36 a 42, 45 a 48, 85, 88, 91, 96 a 99 y 133 a 136 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de BA, L, R1a, R1b, R2, R3, R4, R5, D, n y k son grupos funcionales y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados. En las páginas 640 a 685, ejemplos Q1L1-PI, Q1L1-PII-1, Q1L1-PII-2, Q1L1-PII-3, Q1L1-PII-6, Q1L1-PII-7, Q1L1-PII-8, Q1L1-PII-9, Q1L1-PII-11, Q1L1-PII-12, Q1L6-PII-9, Q2L6-PII-9, Q1L7-PII-1, Q2L7-PII-1, Q1L15-PII-1, Q1L17-PII-1, Q1L6-PII-3, Q1L13-PIII-1 y Q1L1-PIV, se encuentra sustento para:

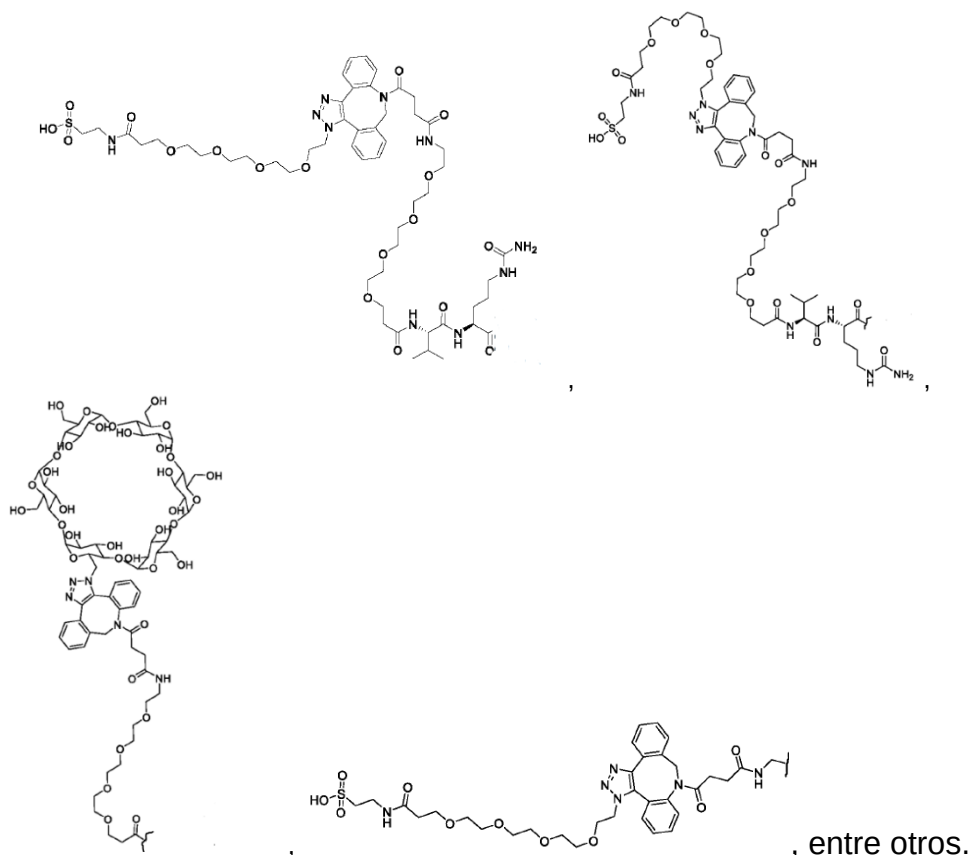
- BA se selecciona de:



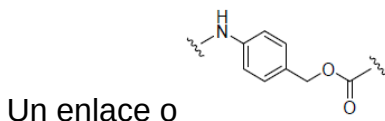
Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

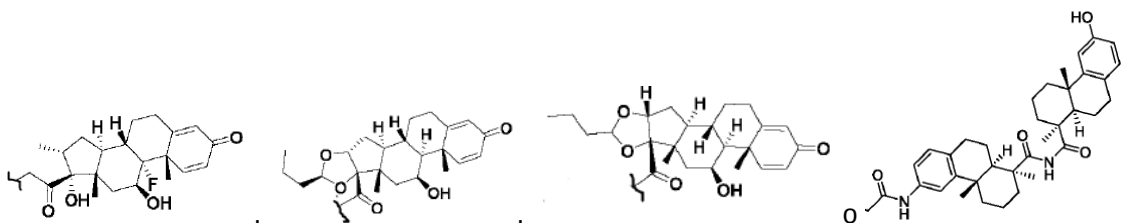
Ref. Expediente N° NC2021/0010315



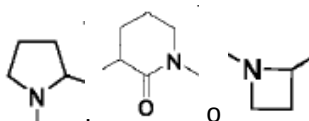
- L se selecciona de:



- n se selecciona de 1, 2 o 4;
- R1a se selecciona de H;
- R1b se selecciona de H, etilo o CH₂-fenilo;
- R2 se selecciona de H, CH₃ o CH₂-fenilo;
- R3 se selecciona de H o CH₃;
- R4 se selecciona de H;
- R5 se selecciona de O;
- D se selecciona de:



- k es 1;
- Entre N-R3 y CHR1a R1b forman:



- Finalmente, el anticuerpo se selecciona de H1H21234N-N297.



Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Toda vez que el capítulo descriptivo no presenta evidencia de compuestos útiles con todas las múltiples alternativas que menciona en las reivindicaciones. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que en el capítulo descriptivo se evidencian 19 compuestos (págs. 640 a 657), de los cuales solamente 8 compuestos (Q1L1-PI, Q2L1-PII-1, Q1L1-PII-6, Q1L1-PII-7, Q1L1-PII-8, Q1L1-PII-9, Q2L6-PII-9 y Q2L7-PII-1) presentan una solubilidad mayor a 1 mg/mL (ver páginas 658 a 663); 5 compuestos (Q1L1-PII-1, Q1L1-PII-11, Q1L1-PII-12, Q1L7-PII-1 y Q1L6-PII-13) son estables a diferentes pH (páginas 665 a 670); y finalmente 1 compuesto (Q1L1-PIII-1) que al unirlo al anticuerpo H1H21234N-N297 es el que libera la mayor carga útil (fármaco) en el punto deseado, liberando 725 nM (páginas 683 a 684).

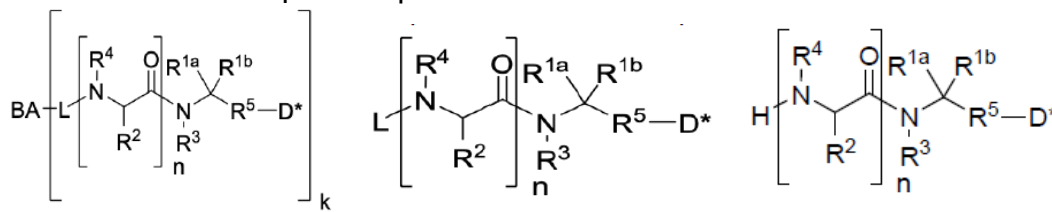
Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un compuesto conjugado, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2015155998 y WO2018213077, 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.

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

Grupo inventivo 1: Un compuesto que tiene la estructura:

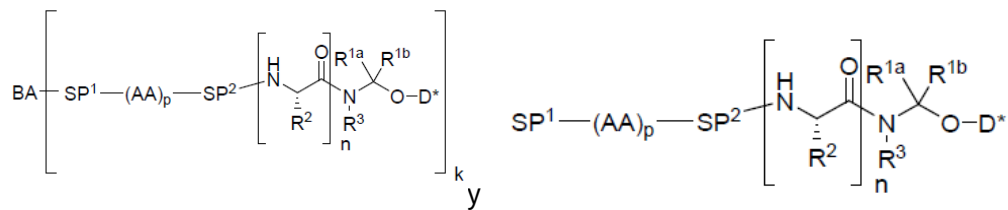


y una composición farmacéutica que lo comprende (Reivindicaciones 1 a 14, 16 a 26, 36 a 48, 81 a 138).

Grupo inventivo 2: Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315



(Reivindicaciones 15, 26 a 35 y 49 a 80).

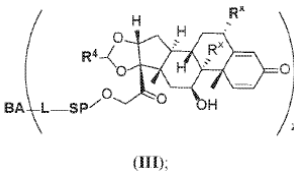
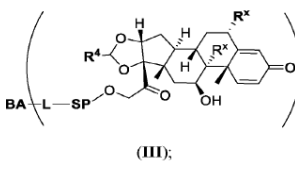
De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características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

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Dado que el contenido parcial del capítulo reivindicatorio no corresponde en su totalidad con el de las primeras prioridades invocadas US 16/243,02 del 8 de enero de 2019 y PCT/US2019/012786, ya que no se mencionan las características de las fórmulas Markush, como se muestra en un solo ejemplo a continuación:

Reivindicaciones actuales	US 16/243,02 8 de enero de 2019	PCT/US2019/012786 8 de enero de 2019
$\text{BA} - \left[\text{L} - \left[\text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{N} - \text{C}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{R}^{1b})\text{O} - \text{D}^* \right]_n \right]_k$		

Se tendrán presentes únicamente las características técnicas encontradas en dicha solicitud de prioridad.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de enero de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2015155998	“Anti-HER3 antibody-drug conjugate”	15 de octubre de 2015
D4	WO2018213077	“Cyclodextrin protein drug conjugates”	22 de noviembre de 2018

D1¹ divulga un conjugado anticuerpo-fármaco en el que un compuesto antitumoral se conjuga con un anticuerpo anti-HER3 a través de un enlazador (resumen).

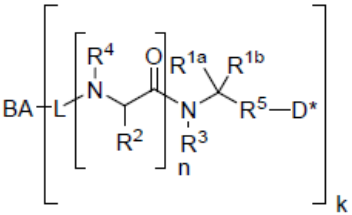
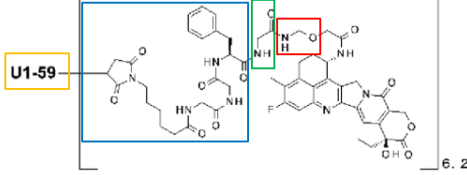
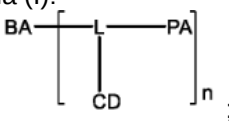
D4² enseña compuestos, composiciones, conjugados y métodos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones tales como, entre otras, enfermedades proliferativas (Resumen).

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 1 (NC2021/0010315 del 22 de agosto de 2024) refiere a: “Un compuesto (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D4
Un compuesto caracterizado porque comprende:	Un compuesto caracterizado porque comprende: (Pág. 160)	Un compuesto caracterizado porque comprende:
La siguiente estructura  Donde:	La fórmula  Donde: cuadro naranja equivale a BA; cuadro azul a L; cuadro verde a:  cuadro rojo a  y; sin cuadro a D (Pág. 160, ej. 13)	La fórmula (I):  Donde: (Reiv. 1)
L es un enlazador;	Tiene un enlazador; (Pág. 160, ej. 13)	L puede tener ausente a DD y es un enlazador,

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053008825/publication/WO2015155998A1?q=pn%3DWO2015155998>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/b0/7e/2d/2fc71510b3d4fe/WO2018213077A1.pdf>

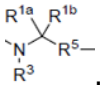
Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

		(Reiv. 1; pág. 180, ej. 36 y pág. 182, ej. 45)
BA es un agente de unión;	U1-59 es un agente de unión; (Pág. 160, ej. 13)	BA es un agente aglutinante (unión); (Reiv. 1; pág. 180, ej. 36 y pág. 182, ej. 45)
R1a y R1b son H, alquilo C1-C20, entre otros;	Son H; (Pág. 160, ej. 13)	-----
R2 es H, alquileo C1-C20, entre otros;	Es H; (Pág. 160, ej. 13)	-----
R3 es hidrógeno, alquilo C1-C20, entre otros;	Es H; (Pág. 160, ej. 13)	Es H; (Reiv. 1; pág. 180, ej. 36 y pág. 181, ej. 45)
R4 es hidrógeno o alquilo C1-C20;	Es H; (Pág. 160, ej. 13)	Es H o metilo; (Reiv. 1; pág. 180, ej. 36 y pág. 181, ej. 45)
R5 es oxígeno, NR6 o azufre; R6 es hidrógeno o alquilo C1-C20;	Es -O-; (Pág. 160, ej. 13)	Es NH; (Reiv. 1; pág. 180, ej. 36 y pág. 181, ej. 45)
D* es un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo, amino o tiol;	<u>Derivado de exatecan (compuesto biológicamente activo que contiene hidroxilo);</u> (Pág. 160, ej. 13)	PA es un residuo de carga útil; que se selecciona de un esteroide o agonista de LXR (compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo); (Reiv. 1; pág. 268, párr. [00556]; pág. 180, ej. 36 y pág. 181, ej. 45))
n es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y	Es 1; (Pág. 160, ej. 13)	Es 1; (Reiv. 1 y pág. 180, ej. 36)
k es un número entero de uno a treinta.	Es <u>6.2</u> (Pág. 160, ej. 13)	n (equivalente a k) es 1 a 30 (Reiv. 1)

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos conjugados que comprenden un agente de unión, una fracción de carga útil unido a un enlazador que tiene ciclodextrina, donde la carga útil se selecciona de un esteroide o agonista de LXR (compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo); estos compuestos son útiles para administrar compuestos a células diana específicas y reducen los efectos secundarios debido a uniones de células no diana (Resumen; reiv. 1; pág. 180, ej. 36; pág. 181, ej. 45 y pág. 268, párr. [00556]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado

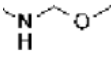
en D4, consiste en que el grupo .

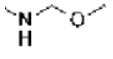
No hay evidencia de que el incluir específicamente el grupo proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que estos compuestos son útiles para administrar compuestos a células diana específicas y reducen los efectos secundarios debido a uniones de células no diana, donde la EC50 para la actividad agonista AB-LXR anti-MSR1 NCADCS en la célula THP1/LXR-LUC es de 1.77 nM y para la actividad del esteroide AB anti-MSR1 NCADCS sobre IL-1β inducida por LPS es 1.73 nM, ya había sido previsto en dicho documento (Resumen, páginas 270 y 271).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D4 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

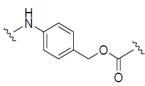
Ref. Expediente N° NC2021/0010315

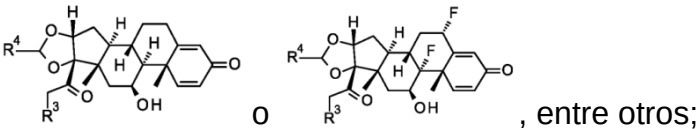
Sin embargo, el incluir el grupo , ya está divulgado en D1, que se refiere a compuestos conjugados anticuerpo-fármaco, que comprenden un agente de unión, un enlazador, un grupo químico seleccionado de  y un derivado del fármaco exatecan, donde el compuesto, puede administrar el fármaco selectivamente (Resumen, pág. 1, párr. [0002] y pág. 160, ej. 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir el  del D1 en el compuesto de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 enseña:

- Composiciones que comprenden los compuestos conjugados;

-  L comprende a
- D es un fármaco o profármaco seleccionado de un esteroide o agonista de LXR (compuesto biológicamente activo antiinflamatorio), que se selecciona de:



- Un método para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco, que comprende poner en contacto un agente de unión con un compuesto;
- Un conjugado anticuerpo-fármaco que comprende un anticuerpo y un compuesto; (Resumen; pág. 2, párr. [0011]; pág. 69, párr. [00130]; pág. 259, ej. 69; reivindicaciones 1 y 60).

Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5, 7 a 12, 22 a 25, 36 a 42, 44 a 46, 96 a 98, 131, 133 a 134 y 138 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, se señala que los compuestos de las reivindicaciones independientes 4, 6, 8, 36 y 96 no tienen nivel inventivo, porque comparten las características técnicas esenciales de la reivindicación 1.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015155998	1 a 12, 22 a 25, 36 a 42, 44 a 46, 96 a 98, 131, 133 a 134 y 138	Nivel inventivo
D4	WO2018213077	1 a 12, 22 a 25, 36 a 42, 44 a 46, 96 a 98, 131, 133 a 134 y 138	Nivel inventivo

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

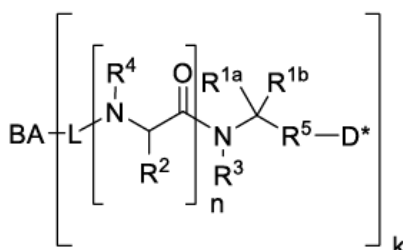
Ref. Expediente N° NC2021/0010315

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente a las reivindicaciones

El Solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio y los siguientes argumentos frente a la claridad y concisión:

“...la reivindicación 1 modificada se dirige a un compuesto que tiene la siguiente estructura:



En donde dicha estructura permite establecer una razonable generalización de la evidencia suministrada en la descripción, y a partir del cual se define el alcance de la materia que se busca reclamar. En ese sentido, una persona versada en la materia estaría en la capacidad no solo de identificar el objeto que se busca proteger en la invención, sino que sería capaz de reconocer la claridad, el carácter novedoso e inventivo tal como se expone a continuación:

La claridad, novedad y actividad inventiva de la estructura citada se localiza al menos en el - N(R3)C(R1a)(R1b)-R5- hemiaminal, aminor o tiohemiaminal (es decir, donde R5 es oxígeno, NR6 o azufre, respectivamente). Además, existe claridad, novedad y actividad inventiva cuando el - N(R3)C(R1a)(R1b)-R5- recitado está flanqueado por primero - [N(R4)C(R2)C(O)]n- recitado; y segundo D recitado”.*

Esta Oficina aclara al Solicitante que contrario a sus argumentos y a pesar de la modificación del capítulo reivindicatorio, bajo el radicado NC2021/0010315 del 22 de agosto de 2024, no se superan las objeciones de claridad, toda vez que, el capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez, que busca proteger más de 5 estructuras Markush; porque los radicales BA, L y D no se definen por su estructura química, si no, por frases como: es un agente de unión, es un enlazador, es un residuo de un compuesto biológicamente activo, entre otros; contiene reivindicaciones independientes con características técnicas esenciales de la reivindicación 1 ; entre otros. Por otro lado, la generalidad reclamada en BA, L y D no es concisa y tampoco tiene sustento en la descripción (ver ítem 4.2).

“...el solicitante afirma que una búsqueda en el estado de la técnica pertinente no revelará los aspectos recitados -[N(R4)C(R2)C(O)]n-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-D de la materia reivindicada. Por lo tanto, la amplitud de, por ejemplo, el enlazador L recitado, el agente de unión BA o D* es adecuada.*

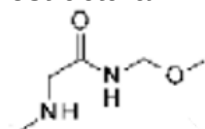
Por lo cual si la Oficina no puede encontrar al menos un documento citado que enseñe o sugiera el aspecto -[N(R4)C(R2)C(O)]n-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-D recitado de la estructura reivindicada, entonces ciertamente la amplitud de, por ejemplo, L, BA y D* recitados es adecuada y no tiene consecuencias. En otras palabras, considere el siguiente escenario. Si la estructura reivindicada fuera A-B-C-D-E, y una búsqueda en el estado de la técnica pertinente no revelara nada en relación con -C-D- o -C-D-E, entonces el solicitante podría reivindicar A-B- y/o -E de forma amplia y justificada*

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Por ende, el solicitante sostiene que la reivindicación 1 modificada es clara cuando se desglosa adecuadamente en componentes identificables, como en este caso, que quedan fuera del ámbito del estado de la técnica pertinente. Como tal, el Solicitante sostiene que al menos la reivindicación 1 modificada es clara”.

Contrario a los argumentos del Solicitante D1 enseña claramente la característica técnica $-[N(R4)C(R2)C(O)]_n-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-$ como se muestra a continuación: los ejemplos 13 a 15 (páginas 160 y 161) muestran que el compuesto comprende la siguiente estructura:



, es decir que es $-[N(H)C(H_2)C(O)]_1-N(H)CH_2-O-$; donde la carga útil (D) va unida al oxígeno del éter, por lo tanto, como entenderá el Solicitante, si se requiere, definir claramente por su estructura química todas las partes del compuesto. Por otro lado, es importante mencionar que como se encuentran redactadas la mayoría de las reivindicaciones, donde, no se define claramente a AB, L y D, se presenta una generalidad de compuestos, que no encuentran sustento en la descripción (ver ítem 4.2).

“...las estructuras que reclaman las reivindicaciones modificadas 4, 6 y 8 son similares a la estructura reivindicada en la reivindicación modificada 1. Sin embargo, dado que son compuestos alternativos se reclaman en el capítulo reivindicatorio por medio de reivindicaciones independientes cada uno. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas 4, 6 y 8 también son claras por las mismas razones expuestas anteriormente”.

Frente a estos argumentos, se reitera al Solicitante que las reivindicaciones 4, 6 y 8 comparten todas las características técnicas esenciales del compuesto de la reivindicación 1, por lo tanto, es necesario dejar la dependencia.

“De manera similar, el solicitante sostiene que los componentes de la reivindicación 1 modificada están presentes de manera similar en:

- la reivindicación 36 modificada; en particular, el aspecto $-[N(R4)C(R2)C(O)]_n-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-D^*$ de la estructura reivindicada en la reivindicación 36 modificada. Así pues, la reivindicación 36 modificada es clara por las mismas razones expuestas anteriormente; y
- la reivindicación 98 modificada; en particular, el aspecto $-[N(R4)C(R2)C(O)]_n-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-D^*$ de la estructura reivindicada en la reivindicación 96 modificada. Así pues, la reivindicación 96 modificada es clara por las mismas razones expuestas anteriormente.

En ese sentido, el solicitante respetuosamente solicita reconsiderar y retirar la objeción contra al menos las reivindicaciones modificadas 1, 4, 6, 8, 36 y 96 por falta de claridad. Las reivindicaciones restantes dependen, directa o indirectamente, de al menos las reivindicaciones modificadas 1, 4, 6, 8, 36 y 96 y por ende también son consideradas claras al menos en virtud de su dependencia”.

Se reitera al Solicitante que contrario a sus argumentos D1 muestra la característica técnica $-[N(H)C(H_2)C(O)]_1-N(H)CH_2-O-$; donde la carga útil (D) va unida al oxígeno del éter (páginas 160 y 161), por lo tanto, se mantiene la objeción de falta de claridad en las reivindicaciones.

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

“Adicionalmente, el solicitante sin estar de acuerdo, pero con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, ha decidido modificar las reivindicaciones pertinentes en relación con los términos “alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileo o heteroalquileo” han sido restringidas aun tamaño de estructura tal como se definió en la sección 2 de este memorial, por lo cual ahora abarcan una cantidad definida de estructuras”.

Se aclara al Solicitante que al definir los radicales R1a, R1b, R2, R3, R4, R5, n y k en na cantidad definida de estructuras, se da por superada la objeción de claridad frente a estos términos.

“...se ha restringido el término “un residuo de un compuesto biológicamente activo” de manera que ahora haga referencia a “un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende”, de manera que especifica el compuesto, otorgándole la concisión deseada.

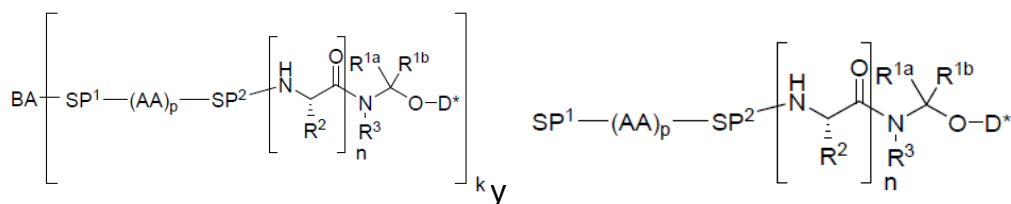
En cuanto a los términos “un enlazador”, “un agente de unión”, “k es un número entero de uno a treinta”, pido amablemente reconsiderar su opinión, ya que la descripción del enlazador y el agente de unión están debidamente sustentados de forma clara en los párrafos [0016], [0017], [00215] y [00216] de la descripción. Así mismo, k debe estar en ese rango de conformidad con las estructuras dadas en las reivindicaciones y evidencia suministrada en la descripción”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar, que la forma correcta de caracterizar un compuesto y sus partes, es a través de su estructura química, y no por términos que indiquen su funcionalidad, es decir, no se acepta el definir a D como a un compuesto biologicamente activo..., L como a un enlazador, a BA como a un agente de unión; por lo tanto, el presente capítulo reivindicatorio no supera esta objeción.

“...el solicitante ha señalado que las reivindicaciones modificadas 30 a 33 y 53 a 58, y las reivindicaciones 34 y 51 son claras porque la solicitud tal como se presenta en los párrafos [00189], [00190], [00215], [00231], [00241]-[00273], [00298] y [00469]-[00474] de la descripción, menciona cuidadosamente cómo puede conjugarse un alquino SP1 con un anticuerpo azidofuncionalizado o fragmento de unión a antígeno del mismo para formar 1,2,3-triazolilmetilos regioisoméricos, donde los 1,2,3-triazolilmetilos regioisoméricos también se describen cuidadosamente en la solicitud tal como se presenta en el párrafo [0050]. Por ende, las características allí reclama no hacen referencia a un método sino a características en cuanto a la capacidad de conjugarse y estructuras que se derivan a partir de dicha conjugación con el anticuerpo azidofuncionalizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

...el solicitante ha señalado que la nueva reivindicación 44 es clara en vista de al menos los párrafos [00469]-[00474] de la descripción.”

Esta Oficina manifiesta que las reivindicaciones relacionadas a las estructuras

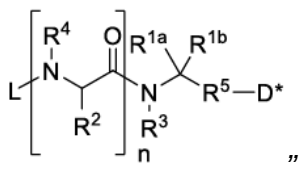


Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

No se estudiaron debido a que distan de la estructura de la reivindicación 1 (carecen de unidad de invención), además, el Solicitante desea adicionar más estructuras, cuando no ha logrado definir claramente la estructura de la reivindicación principal.

“Además, se desea resaltar que la nueva reivindicación 44 incluye características técnicas porque la nueva reivindicación 44 depende de la reivindicación 39 modificada que claramente recita características técnicas en forma del compuesto que tiene la siguiente fórmula química:

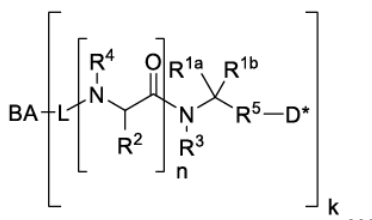


Esta Oficina indica al Solicitante que este argumento no es claro, toda vez, que la nueva reivindicación 44 menciona “Un método para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco...”, por lo tanto, no se manifiesta frente a este argumento.

Frente a unidad de invención

El solicitante presenta los siguientes argumentos frente a la objeción de falta de unidad de invención:

“...el solicitante sostiene que la característica técnica nueva e inventiva presente en todas las reivindicaciones pendientes es al menos la funcionalidad - N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-hemiaminal, aminor o tiohemiaminal reivindicada (es decir, donde R5 es oxígeno, NR6 o azufre, respectivamente), y D donde D* es un compuesto antiinflamatorio biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol. Obsérvese que la funcionalidad hemiaminal, aminor o tiohemiaminal -N(R3)C(R1a)(R1b)-R5- reivindicada es también el concepto común presente en la estructura*



Adicionalmente, el solicitante sostiene que las reivindicaciones son novedosas e inventivas, porque el -N(R3)C(R1a)(R1b)-R5- reclamado está flanqueado por

- (1) el -[N(R4)C(R2)C(O)]n- tal como se reclama; y
- (2) el D* tal como se reclama.

Por lo tanto, el Solicitante sostiene que el capítulo reivindicatorio tal como se presenta junto a este memorial tiene unidad de invención.

De este modo, los compuestos reivindicados comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, por lo que la solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.”

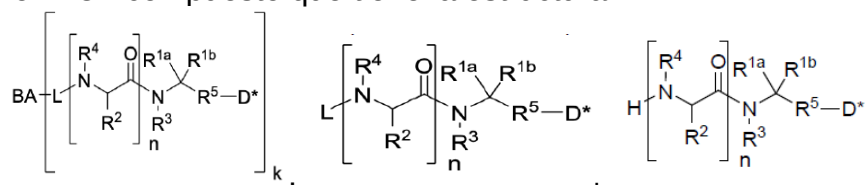
Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

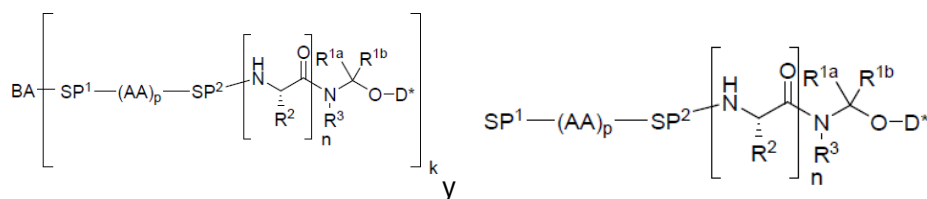
Se reitera al Solicitante que la característica -N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-D, ya se ha divulgado en D1 (páginas 160 y 161), por lo tanto, es necesario definir toda la estructura química-molecular del compuesto, porque, como se encuentra redactado el capítulo reivindicatorio se encuentran más de 5 formulas Markush, donde sus componentes no se han definido claramente. Adicionalmente, conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un compuesto conjugado, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2015155998 y WO2018213077, 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.

Por lo tanto, la invención presenta dos conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un compuesto que tiene la estructura:



Grupo inventivo 2: Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

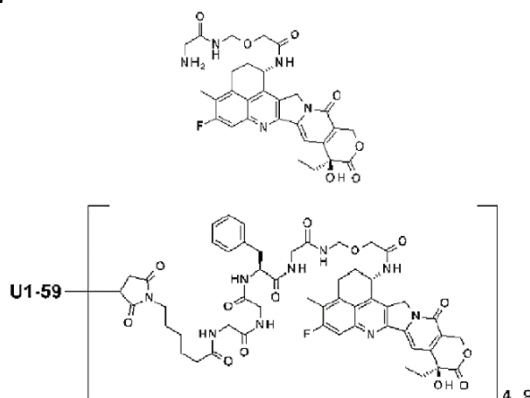


Por lo tanto, se mantiene la objeción de unidad de invención.

Frente a la novedad

El Solicitante argumenta frente a la objeción de novedad:

*“... desea resaltar que el Exatecan es un compuesto antineoplásico que actúa mediante la inhibición de la topoisomerasa I. **D1** afirma que los ADC de, por ejemplo, Exatecan y sus derivados son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, el cáncer mediante el uso de un anticuerpo HER3. **D1** también divulga varios derivados de Exatecan. Más concretamente, **D1** en el Ejemplo 12 divulga el siguiente derivado de Exatecan y su correspondiente ADC, respectivamente.*

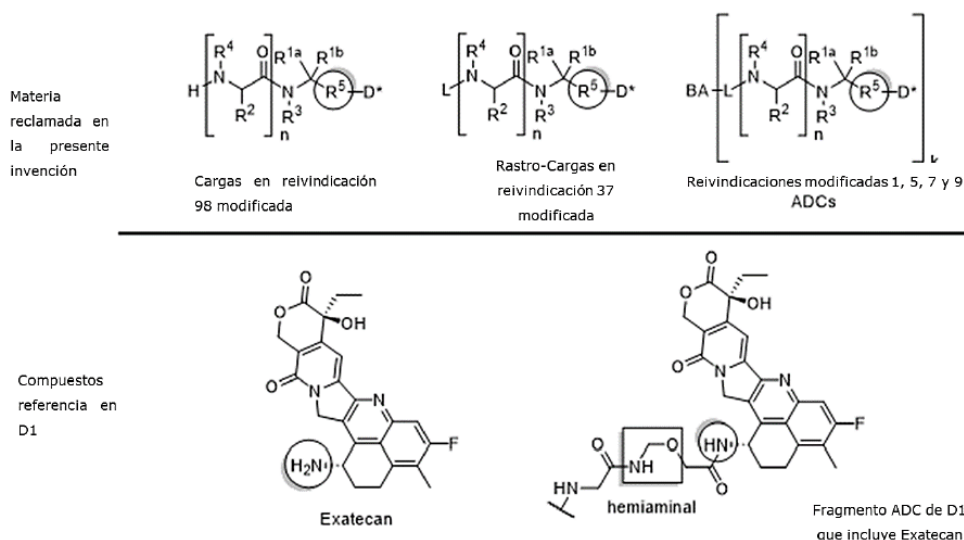


Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

*En este sentido, el solicitante desea aclarar que a diferencia de **D1**, la reivindicación modificada 1 requiere que **D*** sea acilo o al menos un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprenda hidroxilo, amino o tiol.*

*Se desea comparar la materia reivindicada con los compuestos del documento **D1***



*En la cual la solicitud demostró en la materia reivindicada, el recitado **D*** requiere acil o un compuesto antiinflamatorio biológicamente activo. En **D1**, las partes de Exatecan que no están marcadas con un círculo corresponderían a **D***, salvo que Exatecan no es un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio, sino más bien un compuesto antineoplásico.*

*Además, reorientando de nuevo a la materia reivindicada en el círculo **R5** y moviéndose a la izquierda está la funcionalidad **-NR3CR1aR1b-** reivindicada. Por el contrario, en el documento D1, comenzando en la amina encerrada en un círculo de Exatecan y moviéndose a la izquierda está el hidrógeno; y comenzando en el nitrógeno de amida encerrado en un círculo en el fragmento ADC que incluye Exatecan y moviéndose a la izquierda está un carbono carbonilo...*

...puesto que D1 sólo divulga Exatecan y derivados del mismo como compuestos antineoplásicos, y Exatecan no es (1) un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio; (2) un esteroide; y/o (3) un agonista LXR.

*Por lo tanto, dado que **D1** no tiene todas las características citadas en la reivindicación 1, no afecta a la novedad del objeto reivindicado.*

Frente a estos argumentos, esta Oficina aclara que, al modificar el capítulo reivindicatorio, D1 ya no afecta la novedad de la presente solicitud, toda vez, que no enseña que la carga útil (**D***) se seleccione de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio, un esteroide o un agonista LXR, sin embargo, como se muestra en el ítem 7.1 y en argumentos posteriores, D1, afecta el nivel de la presente solicitud, ya que, muestra compuestos conjugados que comparten ciertas características técnicas y tienen el mismo objetivo, que es proporcionar compuestos que tengan una mejor especificidad por células diana y así disminuir los efectos secundarios cuando el fármaco llega a células no diana (Resumen y pág. 1).

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Frente a D2 el solicitante argumenta:

*“...el solicitante alega que el exatecan y los derivados del exatecan son compuestos antineoplásicos, no compuestos antiinflamatorios como se reivindica en **D***. En segundo lugar, la monometil auristatina E es un compuesto antimetabólico, no un compuesto antiinflamatorio como se reivindica en **D***. En tercer lugar, en la imagen superior izquierda, tanto el derivado de exatecano como el MMAE están unidos al resto de la molécula D2 (es decir, al enlazador) mediante una funcionalidad de carbonato o carbamato encerrada en un círculo, respectivamente. Los carbonatos y/o carbamatos no son lo mismo que la funcionalidad aminor, hemiaminal o tioaminal definida por la funcionalidad -**NR3CR1aR1b-R5**- reivindicada.*

*...el solicitante señala que (1) la parte superior del conjugado de **D2** emplea un hemiaminal, pero la ubicación del hemiaminal no es la misma que la de la funcionalidad -**NR3CR1aR1b-R5**- reivindicada (es decir, véase el análisis de D1 más arriba); y (2) la parte inferior del conjugado de **D2** emplea una funcionalidad de carbamato marcada con un círculo. Los carbamatos no son lo mismo que la funcionalidad aminor, hemiaminal o tioaminal reivindicada definida por la funcionalidad -**NR3CR1aR1b-R5**- reivindicada.*

*Además, la solicitud demostró que dado que la ubicación del hemiaminal de **D2** unido a Exatecan no está en la misma ubicación que la funcionalidad -**NR3CR1aR1b-R5**- reivindicada, y dado que **D2** sólo divulga Exatecan y derivados del mismo como compuestos antineoplásicos o MMAE como compuesto antimetabólico en contraste con los compuestos biológicamente activos antiinflamatorios reivindicados...”*

Frente a estos argumentos, y dada la modificación del capítulo reivindicatorio, esta Oficina manifiesta que el Solicitante tiene razón, por lo tanto, D2 no afecta novedad de la presente solicitud.

Frente a nivel inventivo

El Solicitante manifiesta frente al nivel inventivo lo siguiente:

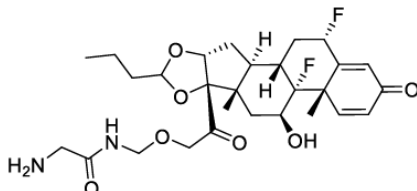
*“...es deseo del solicitante señalar que los inventores identificaron que por sí sola o en combinación, no enseña todas y cada una de las limitaciones de las reivindicaciones pendientes, tal como se ha expuesto anteriormente, no hay nada en **D1-D3**, por sí solo o en combinación, que enseñe o sugiera cómo los documentos citados llevarían a una persona normal con conocimientos en la materia a modificar el contenido del documento citado para llegar a todas y cada una de las limitaciones de la materia reivindicada, en particular la funcionalidad aminor, hemiaminal o tioaminal única definida por la funcionalidad -**NR3CR1aR1b-R5**- reivindicada. Por lo tanto, el solicitante sostiene que las reivindicaciones tal como están en el capítulo reivindicatorio son inventivas.*

*Después de revisar **D2** y **D3**, el solicitante ha notado que se ha explorado el efecto de la presente invención radica en la escisión de los compuestos reivindicados in vivo para liberar compuestos **D*** no modificados, con resultados significativos, el Solicitante señala los datos de la solicitud presentados en los Ejemplos 5, 6 y 8 y las Tablas 8, 8b y 11. En el Ejemplo 5 y la Tabla 8, los anticuerpos que se conjugaron con, por ejemplo, cargas útiles esteroideas a través de un hemiaminal fueron biológicamente activos en células HEK293/GRLuc y HEK293/GRLuc/MSR1...*

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

...los valores EC_{50} de ncADC anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q) oscilaron entre 85 pM y 609 pM en las células HEK293/GRLuc/MSR1. Todos los valores EC_{50} del control del isotipo ncADC fueron superiores a 50 nM en la línea celular HEK293/GRLuc/MSR1. Todos los valores EC_{50} de ncADC anti-MSR1 fueron superiores a 41 nM en las células HEK293/GRLuc. El anti-MSR1 no conjugado no tuvo actividad en ninguna de las líneas celulares ensayadas. Por ejemplo, la carga útil **PIII-1** de la Tabla 2a de la solicitud presentada,



en forma de un anticuerpo antirreceptor macrófago carroñero 1 (MSR1) (H1H21234N-N297Q)- fármaco conjugado (H1H21234N-N297Q-L2-**PIII-1**) tuvo una EC_{50} de 1,84e-010 en células HEK293/GRLuc/MSR1.

En el Ejemplo 6 y en la Tabla 8, se compararon las cargas útiles **III** y **PIII-1** en un ensayo reportero de luciferasa GR en células HEK293/GRLuc y células HEK293/GRLuc/MSR1... el valor EC_{50} de la carga útil **PIII-1** fue de 54,5 pM frente al valor EC_{50} de la carga útil **III** de 242 pM en células HEK293/GRLuc/MSR1.

El Ejemplo 8 y la Tabla 11 proporcionan datos biológicamente activos similares.

Por lo tanto, el efecto técnico de la materia reclamada ha sido plenamente demostrado por el solicitante...”

Frente a estos argumentos, esta Oficina se permite aclarar que tras la modificación del capítulo reivindicatorio, es cierto que D1 no enseña la selección de la carga útil (D*) de un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio, por esta razón, D1 no afecta la novedad, sin embargo, si afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez, que enseña un compuesto conjugado anticuerpo-fármaco, que comprende un agente de unión, un enlazador, un grupo químico seleccionado de -NH-CH₂-O- (funcionalidad -NR₃CR_{1a}R_{1b}-R₅-, donde R₃ es H, R_{1a} y R_{1b} son H y, R₅ es O) y un derivado del fármaco exatecan, donde el compuesto, puede administrar el fármaco selectivamente (Resumen, pág. 1, párr. [0002] y pág. 160, ej. 13).

Asimismo, se resalta que, para dar mayor claridad al análisis de nivel inventivo, no se tendrá presente las enseñanzas de D2 y D3, y se adiciona D4, que es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos conjugados que comprenden un agente de unión, una fracción de carga útil unido a un enlazador, donde la carga útil se selecciona de un esteroide o agonista de LXR (compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo); estos compuestos son útiles para administrar compuestos a células diana específicas y reducen los efectos secundarios debido a uniones de células no diana, donde los valores de EC_{50} para la actividad agonista AB-LXR anti-MSR1 NCADCS en la célula THP1/LXR-LUC es menor o igual a 1.77 nM y para la actividad del esteroide AB anti-MSR1 NCADCS sobre IL-1B inducida por LPS es igual o menor a 1.73 nM, ya había sido previsto en dicho documento (Resumen; reiv. 1; pág. 180, ej. 36; pág. 181, ej. 45; pág. 268, párr. [00556] y páginas 270 y 271).

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

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.



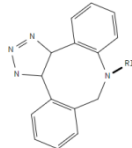
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0010315		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/012798		8 de enero de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
8 de enero de 2019				X					
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		15, 26 a 35 y 49 a 80	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 14, 16 a 26, 36 a 48 y 81 a 138
Palabras clave utilizadas	<chem>R1OCC(=O)NCCN(R2)</chem>, substructures, conjugate, antibody, drug, steroid, glucocortic*, specific target cell*.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07J 41/00, C07J 43/00, C07J 71/00, C08B 37/16
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2020/0006446	9/06/2020	-	-	A, P
EPO Espacenet USPTO Patbase Orbit STNext Googlepatent	WO2015155998	15/10/2015	1 a 12, 22 a 25, 36 a 42, 44 a 46, 96 a 98, 131, 133 a 134 y 138	Resumen, pág. 1, párr. [0002]; pág. 160, ejemplos 13 y 14; y pág. 161, ej. 15.	Y
	WO2018213077	22/11/2018	1 a 12, 22 a 25, 36 a 42, 44 a 46, 96 a 98, 131, 133 a 134 y 138	Resumen; reiv. 1; pág. 180, ej. 36; pág. 181, ej. 45; pág. 268, párr. [00556]; pág. 270 y pág. 271.	Y
	CN108853514	23/11/2018	-	-	A
	Kern J.C. ⁽¹⁾	28/07/2016	-	-	A
	WO2017210471	07/12/2017	-	-	A
	US2018334426	22/11/2018	-	-	A
	WO2014177771	6/11/2014	-	-	A
	CN109106951	01/01/2019	-	-	A
	US2008305044	11/12/2008	-	-	A
	WO2013055990	18/04/2013	-	-	A

Oficio N° 17967 de 3 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

	WO2013068874	16/05/2013	-	-	A
	WO2015026907	26/02/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	(¹)Kern J.C. ET AL, 2016, "Novel Phosphate Modified Cathepsin B Linkers: Improving Aqueous Solubility and Enhancing Payload Scope of ADCs", <i>Bioconjugate Chemistry</i> , vol. 27, no. 9, Recuperado desde doi:10.1021/acs.bioconjchem.6b00337				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (25/09/2024)					