

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **8941** de **24 de julio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Señor
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“INMUNGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2017/021672
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de junio de 2017.
PRIORIDAD: US 62/348,410 10 de junio de 2016.

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

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 17 de enero de 2019, bajo el número NC2019/0000483, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 117 del radicado N° NC2019/0000483 el 17 de enero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de modificar enzimáticamente posiciones en las inmunoglobulinas para obtener conjugados con un índice de conjugación predecible.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para generar una inmunoglobulina conjugada, caracterizado porque dicho método comprende: poner una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, en contacto con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y c) en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde la transglutaminasa microbiana conjugua el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo sobre el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título



Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

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

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013314 el 7 de diciembre de 2018, tituló la invención como: "INMUNGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA". Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "MÉTODO PARA OBTENER UN INMUNOCONJUGADO QUE COMPRENDE LA INTRODUCCIÓN DE RESIDUOS DE LISINA EN REGIONES EXPUESTAS AL SOLVENTE EN EL ANTICUERPO".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es conciso ya que, contiene un excesivo número de reivindicaciones dependientes. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a las mismas modalidades.

- La reivindicación 1 no es clara ya que, se refiere a un método para generar una inmunoglobulina conjugada que comprende, un único paso referente a contactar una inmunoglobulina o una porción de unión al antígeno de esta con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional, sin señalar en la reivindicación, las posiciones de los residuos de lisina modificados y/o insertados con base en secuencias de referencia, ni mencionar la naturaleza de los agentes funcionales que corresponden a grupos donadores de acilo, dichas condiciones se consideran esenciales para reproducir el método. Se sugiere al solicitante señalar los reactivos y pasos esenciales requeridos para que el método pueda ser reproducido.
- La reivindicación 2 no es clara ya que, se refiere a un método para generar una inmunoglobulina conjugada que comprende, contactar una inmunoglobulina o una porción de unión al antígeno de esta, con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional, sin señalar en la reivindicación las posiciones de los residuos de lisina modificados y/o insertados con base en secuencias de referencia, ni mencionar la naturaleza de los posibles agentes funcionales que se consideran esenciales para reproducir el método; asimismo, no se menciona que, el segundo paso se lleva a cabo mediante química clic sin cobre o, química tiol reactiva. Se sugiere al solicitante señalar los reactivos y pasos esenciales requeridos para que el método pueda ser reproducido.
- Las reivindicaciones 4 a 8 y 11 a 32 no son claras ya que, se refieren a: mutaciones de residuos nativos a residuos de lisina en una inmunoglobulina o, inserciones en el C-terminal de dicha molécula, sin suministrar alguna secuencia de referencia sobre la cual se encuentran dichas modificaciones, por lo que, es imposible establecer de manera precisa la característica estructural. Se sugiere al solicitante señalar las secuencias de referencia o secuencias consenso sobre las cuales se efectuando dichas sustituciones con base en lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 5,15, 21, 22, 23, 24 y 29 no son claras ya que, mencionan una inserción de un aminoácido "no ácido" o "diferente de prolina", sin que la



Oficio N° **8941** de **24 de julio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

solicitud haya explorado todas las posibles estructuras resultantes de la inserción de todos los aminoácidos contemplados en el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras de inmunoglobulina exploradas en los métodos reclamados.

- Las reivindicaciones 59 y 60 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que, reclaman una inmunoglobulina conjugada la cual, no se caracteriza a partir de secuencia completa de aminoácidos y su grupo funcional sino que, pretende definirse mediante modificaciones en residuos de lisina que no son tipificadas por su posición con referencia a una secuencia de referencia, así como tampoco, se menciona la posición del residuo de glutamina del agente funcional; además, la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de inmunoglobulina que comprenda residuos de lisina modificados. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención, por lo que la reivindicación debe señalar las secuencias completas de aminoácidos de las proteínas reclamadas.
- Las reivindicaciones 61 a 65 y 68 a 89 se refieren a mutaciones en una inmunoglobulina que, no son referidas a una secuencia de aminoácidos, lo cual impide establecer de manera precisa la estructura de la molécula reclamada. Se sugiere al solicitante incorporar las secuencias de referencia de las moléculas reclamadas con base en lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 117 no es clara ya que, reclama una molécula de inmunoglobulina conjugada, que pretende definirse mediante su método de obtención y no mediante su estructura. Se recuerda al solicitante que una inmunoglobulina debe caracterizarse mediante su secuencia completa de aminoácidos.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reclaman dos métodos para la conjugación de inmunoglobulinas en donde el sitio de conjugación comprende cualquier residuo de lisina; no obstante, las pruebas técnicas muestran que, los métodos reclamados, solo son funcionales cuando se introducen residuos específicos de lisina que se encuentran expuestos al solvente.

En conexión con lo anterior, una modificación en las lisinas del dominio de unión al antígeno puede afectar la actividad de reconocimiento del blanco y, por lo tanto, tampoco generaría una estructura de inmunoconjugado funcional. En este punto es importante mencionar que, las pruebas técnicas de la solicitud evidencian que no todas las lisinas allí modificadas son susceptibles de formar inmunoglobulinas conjugadas en reacciones catalizadas por las transglutaminasas (Ejs. 3-5, Fig. 7, Tablas 2 y 3).

Adicionalmente, la solicitud reclama moléculas de inmunoglobulina conjugadas que comprenden cualquier estructura con uno o múltiples residuos de lisina insertados o aminoácidos naturales modificados a lisina; sin embargo, la solicitud únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para las inmunoglobulinas humanas modificadas incluidas en la Tabla 9 (Págs. 139-199)



Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor afirma que: *“(...) la solicitud carece de concisión pues comprende 117 reivindicaciones, las cuales no definen específicamente las características técnicas de las inmunoglobulinas conjugadas, ni de los métodos para generarlas o las composiciones reivindicadas ya que los componentes incluyen una cantidad no determinada de posibles inmunoglobulinas o fragmentos de unión al antígeno, los cuales abarcan cualquier tipo de moléculas que se unen a cualquier antígeno proveyendo una amplitud mayor a lo reproducible.*

Se observa que el producto de las reivindicaciones independientes 1, 2, 59 y 60, se encuentra definido a partir de términos y conceptos generales, funcionales o ambiguos como: “una inmunoglobulina”, “un agente funcional”, “un agente terapéutico”, “un agente diagnóstico”, “grupo reactivo del sustrato donante de acilo”, los cuales, siendo las únicas características técnicas, no se encuentran especificados y por lo tanto la solicitud no es concisa, no se definen los agentes o la inmunoglobulina objeto de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes también carecen de concisión, pues identifican someramente la mutación del residuo en la conjugación de la inmunoglobulina, sin mencionar siquiera su naturaleza, por lo que no se limita a muchas otras moléculas de interés farmacéutico no determinadas pero cubiertas por las reivindicaciones.”

En adición a lo anterior, el opositor menciona que: *“(...) la solicitud en estudio incumple también con el criterio de claridad por cuanto no se definen las características estructurales del método o de los componentes y se limitan a referirlas de modo general basado en sus propiedades funcionales y no en sus delimitaciones técnicas, tal como se observa en la Reivindicación 1 y 2 (...)*

Dichas reivindicaciones principales, así como las reivindicaciones independientes 59 y 60 caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante un concepto teórico y general.”

Aunado a lo anterior, el opositor sostiene que: *“(...) La solicitud, además, falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones, debido a que en la misma no se divulgan todas las inmunoglobulinas conjugadas y los métodos para generarlas reclamados ya que además de la posibilidad de extrapolación hacía cualquier inmunoglobulina o conjugado o agente funcional, se incluyen componentes adicionales mediante sus propiedades funcionales tales como un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido. Así la cosas, las reivindicaciones no encuentran soporte en la descripción.*

De acuerdo a lo anterior, la solicitud falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486 “- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”.

Por lo anterior, la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión y soporte, contraviniendo lo dispuesto por la Decisión 486”.

Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Por otra parte, el opositor argumenta que: “(...) la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados anteriormente a la fecha de presentación de la solicitud en estudio:

- El artículo científico “Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach” publicado por Dennler et al., En: Bioconjugate Chemistry, 25, 569-578, con fecha 2014-02-03
- El artículo científico “Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine using Bacteria and Human Tissue Transglutaminase” publicado por Mindt et al., En: Bioconjugate Chemistry, 19, 271-278 con fecha 2007-11-08

El documento de Dennler et al., objeta la novedad y el nivel inventivo de la solicitud en trámite ya que divulga un método para generar inmunoglobulinas conjugadas (ADCs) basadas en modificación de sitio específica por transglutaminasa microbiana que forma enlaces entre residuos glutamina y lisina” y, cita el resumen del artículo Dennler et al.; a continuación, refiere que: “(...) el documento de Dennler et al., divulga la necesidad de conjugación de anticuerpos donde la inmunoglobulina comprende un residuo de lisina modificado o natural” y cita la Pág. 570, Col. Izquierda, tercer párrafo de Dennler et al.; para señalar que: “(...) de la lectura de dicho documento se observa que el donante de acilo comprende un residuo de glutamina, como se observa en la figura 1 y como última característica, el agente funcional es un agente terapéutico o un agente diagnóstico, que en el caso de Dennler et al., corresponde a la toxina antimetabólica momonetil auristatina E (MMAE) y cuya síntesis se encuentra en el esquema 2” de lo anterior concluye que: “(...) la metodología y en especial las etapas reivindicadas coincide con el método empleado por Dennler basado en la modificación de anticuerpos o inmunoglobulinas mediante su reacción con transglutaminasa microbiana y un agente funcional, tal como el MMAE”.

En conexión con lo anterior, argumenta el opositor: “(...) con el fin de demostrar el carácter obvio y rutinario de la conjugación de inmunoglobulinas por el medio reivindicado, se observa que el documento de Mindt et al., ya divulgaba la modificación de inmunoglobulinas IgG1 vía glutamina y lisina mediante transglutaminasa bacteriana” y cita el resumen de dicha anterioridad, además sostiene que: “(...) Este documento incluye de forma evidente el contacto de una transaminasa microbiana con una inmunoglobulina que presenta un residuo de lisina que ha sido insertado mediante un sustrato con un marcador de lisina, tal como se observa en la figura 1”.

Finalmente, concluye el opositor que: “(...) la idea de proveer un método para generar una inmunoglobulina conjugada, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende: poner una inmunoglobulina o una porción de unión al antígeno de la misma en contacto con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente diagnóstico, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo sobre el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada, era conocida a partir del documento de Dennler et al, y Mindt et al., demostrando además que tal metodología es de uso común y rutinario en la técnica para la conjugación de anticuerpos.”

5. Determinación del Estado de la Técnica

Página 5 de 11



Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de junio de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Dennler P., <i>Bioconjugate Chem.</i>	“Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody–Drug Conjugates”	03 de febrero de 2014
D2	Mindt T., <i>Bioconjugate Chem.</i>	“Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase”	08 de noviembre de 2007

El documento D1¹ divulga dos estrategias metodológicas para obtener conjugados de anticuerpo y fármaco (ADCs) basadas en modificaciones sitio específicas de anticuerpos deglicosilados empleando transglutaminasas microbianas (MGTasas), que comprenden, la formación de enlaces isopeptídicos entre los residuos Gln y Lys (Pág. 569, Resumen).

El documento D2² divulga un estudio sobre las modificaciones postraduccionales de diferentes IgGs en las cadenas laterales de Lys y Gln catalizadas por transglutaminasas bacterianas y de tejidos humanos (BTGasa y TG2) (Pág. 271, Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para generar una inmunoglobulina conjugada, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0000483 el 17 de enero de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Un método para generar una inmunoglobulina conjugada, que comprende:	Un método para la conjugación directa en un paso de una toxina antimitótica (MMAE) a un anticuerpo que comprende: (Pág. 569, Resumen)	Método para la unión de moléculas a anticuerpos que comprende (Pág. 271, Col. Der., líneas 15-20)

¹Patrick Dennler, Aristeidis Chiotellis, Eliane Fischer, Delphine Brégeon, Christian Belmant, Laurent Gauthier, Florence Lhospice, François Romagne, and Roger Schibli. (2014) Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody–Drug Conjugates. *Bioconjugate Chemistry* 25 (3), 569-578. DOI : 10.1021/bc400574z Recuperado desde : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bc400574z>

²Mindt, T. L., Jungi, V., Wyss, S., Friedli, A., Pla, G., Novak-Hofer, I., Schibli, R. (2008). Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase. *Bioconjugate Chemistry*, 19(1), 271–278. doi :10.1021/bc700306n Recuperado desde : <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/bc700306n>

Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

poner en contacto una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, que comprende un residuo lisina modificado, que corresponde a un residuo insertado o un aminoácido natural que se ha mutado a lisina, con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional terapéutico o de diagnóstico que comprende, un sustrato donante de acilo que comprende un residuo glutamina para que la transglutaminasa conjugue el residuo lisina modificado con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo del agente funcional.	La unión de un residuo de glutamina de un anticuerpo a una amina primaria funcionalizada de una toxina MMAE, en donde la amina funcionalizada es reconocida como sustrato por una transglutaminasa microbiana (MGTasa) para formar un enlace isopeptídico con la glutamina del anticuerpo deglicosilado (Pág. 569, Resumen y Pág. 571, Fig. 2).	La unión catalizada por una Transglutaminasa (TGasa) de una sonda fluorescente análoga de CY3 con un residuo de Glutamina a, un anticuerpo chCE7 que contiene una cadena lateral de Lisina modificada (Pág. 272, Fig. 1).
--	---	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un método para la conjugación directa en un paso de una toxina antimitótica (MMAE) a un anticuerpo que comprende: la unión de un residuo de glutamina de un anticuerpo a una amina primaria funcionalizada de una toxina MMAE, en donde, la amina funcionalizada es reconocida como sustrato por una transglutaminasa microbiana (MGTasa), para formar un enlace isopeptídico con la glutamina del anticuerpo deglicosilado (Pág. 569, Resumen y Pág. 571, Fig. 2); en donde, dicha unión enzimática directa deriva en 80 M de exceso de MMAE y, genera, conjugados anticuerpo fármaco (ADC) heterogéneos, con un tasa de fármaco/anticuerpo (DAR) de entre 1 a 1,6 (Pág. 569, Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el método divulgado en el documento D1 consiste en que, la conjugación del método de la solicitud se lleva a cabo sobre una inmunoglobulina o un fragmento de unión al antígeno de esta que contiene un residuo de lisina que ha sido introducido mediante inserción o sustitución, mientras que, en el método del documento D1, se lleva a cabo sobre un residuo de glutamina del anticuerpo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a realizar la conjugación sobre una inmunoglobulina que comprenda cualquier residuo de lisina insertado o, cualquier residuo natural que haya sido mutado a lisina, en razón a que: las pruebas técnicas de la solicitud muestran que los métodos reclamados solo son funcionales en residuos específicos de lisina que se encuentran expuestos al solvente, los cuales son señalados mediante posiciones específicas en secuencias de referencia; además, tampoco se demuestra alguna reacción de conjugación sobre las lisinas del dominio de unión al antígeno, en donde dichas modificaciones podrían afectar la actividad de reconocimiento del anticuerpo y, por lo tanto, generarían una estructura de inmunoconjugado no funcional; así mismo, las pruebas técnicas de la solicitud evidencian que no todas las lisinas allí modificadas son susceptibles de formar inmunoglobulinas conjugadas en reacciones catalizadas por las transglutaminasas (Ejs. 3-5, Fig. 7, Tablas 2 y 3).

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

Sin embargo, un método para la conjugación de moléculas con anticuerpos que comprende (Pág. 271, Col. Der., líneas 15-20), la unión de una sonda fluorescente análogo de CY3 que contiene un residuo de Glutamina a un anticuerpo chCE7 que contiene una cadena lateral de Lisina modificada, en una reacción catalizada por una Transglutaminasa (TGasa) (Pág. 272, Fig. 1), ya había sido divulgado en el documento

Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

D2 que menciona, como para las inmunoglobulinas bovinas IgG y CHCE7 hubo seis veces más formación de etiquetas con sustratos que comprendían residuos de glutamina en comparación con sustratos que comprendían residuos de lisina, lo cual estaría relacionado con que existen mas residuos de lisina expuestos al solvente en dichos anticuerpos o, con que la especificidad de la reacción podría verse afectada por los residuos adyacentes (Pág. 276, Col. Der., líneas 4-10); así mismo, los análisis funcionales de los inmunoconjugados evidenciaron que la modificación enzimática con los sustratos fluorescentes no tuvo influencia sobre la unión del anticuerpo o sobre la internalización celular (Pág. 277, Col. Izq., líneas 18-21).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear un residuo de lisina expuesto al solvente en un anticuerpo como el del documento D2, en un método para la conjugación directa de un fármaco a un anticuerpo como el del documento D1, y llegaría así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 enseña una segunda metodología para la conjugación de un fármaco a un anticuerpo, denominada estrategia quimio-enzimática que tiene dos pasos, en donde: (i) se emplea una molécula espaciadora reactiva con una función tiol o azida bio-ortogonal, que es unida a un anticuerpo mediante la MGTasa y, (ii) subsecuentemente, se hace reaccionar el anticuerpo unido a la molécula espaciadora con un derivado de MMAE adecuado, dicha estrategia requiere un exceso de 2,5 M de la toxina para obtener conjugados fármaco anticuerpo (ADCs) con un índice DAR de entre 1,8 y 2 y, los inmunoconjugados así obtenidos, evidencian una actividad efectora de muerte celular sobre líneas celulares BT-474 y SK-BR-3 con un IC₅₀ de hasta 89.0 pM en ensayos *in vitro* (Pág. 569, Resumen).

El documento D1 también señala que, el proceso de conjugación puede realizarse mediante la introducción de etiquetas de glutamina de cuatro residuos de aminoácidos en varias posiciones del anticuerpo para incrementar el índice DAR, la estabilidad y la farmacocinética (Pág. 570, Col. Izq., líneas 28-36) y, refiere como sustratos donantes los compuestos 11-Azido-3,6,9-trioxaundecano-1-amina (Azido-PEG3-Amina) y dibenzilciclooctino-amina (DBCO-amina) para la reacción de química en Clic (Pág. 570, Col. Der., líneas 27-29); además, divulga ensayos de conjugación de las toxinas mediante química tiol-maleimida (Pág. 572. Col. Izq., líneas 11-25).

Las reivindicaciones 2 a 117 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Dennler P., <i>Bioconjugate Chem.</i>	1 a 117	Nivel Inventivo
D2	Mindt T., <i>Bioconjugate Chem.</i>	1 a 117	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.

Oficio N° **8941** de **24 de julio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0013314		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2017/021672		12 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
10/06/2016				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 117					
Palabras clave utilizadas				METHOD, CONJUGATE, IMMUNOCONJUGATE, ADC, LYSINE, TRANGLUTAMINASE.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/00				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	CO 08009362	31/01/2008	-	-				A	
	CO 13289636	11/12/2013	-	-					
	CO 14058208	29/03/2012	-	-					
EPO ISA	WO2017106643	22/06/2017	-	-				P	
	Dennler P., et al.	03/02/2014	-	Pág. 569, Resumen y Pág. 571, Fig. 2), (Pág. 570, Col. Izq., líneas 28-36), (Pág. 572. Col. Izq., líneas 11-25)				Y	
	Mindt, T., et al.	08/11/2007	-	(Pág. 271, Col. Der., líneas 15-20), (Pág. 272, Fig. 1), (Pág. 276, Col. Der., líneas 4-10); (Pág. 277, Col. Izq., líneas 18-21).				Y	
STN	US20160067352	10/03/2016	-	-				A	
	US 20150125473	07/05/2015	-	-					
	US 20120164068	28/06/2012	-	-					
	WO 2014174316	30/10/2014	-	-					
	WO 2013190292	27/12/2013	-	-					
	WO 2011000054	06/01/2011	-	-					
	US 20150165064	18/06/2015	-	-					
	WO 2014202775	24/12/2014	-	-					
PatBase	US 20160114056	24/12/2014	-	-				A	
	US2013230543	05/09/2013	-	-					
	US2013189287	25/07/2013	-	-					

Oficio N° 8941 de 24 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

	US2015284713	08/10/2015	-	-	
	US2015017192	15/01/2015	-	-	
	WO15015448	05/02/2015	-	-	
	WO15162563	29/10/2015	-	-	
	WO16030791	03/03/2016	-	-	
(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.	Patrick Dennler, Aristeidis Chiotellis, Eliane Fischer, Delphine Brégeon, Christian Belmant, Laurent Gauthier, Florence Lhospice, François Romagne, and Roger Schibli. (2014) Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody–Drug Conjugates. <i>Bioconjugate Chemistry</i> 25 (3), 569-578. DOI: 10.1021/bc400574z				
	Mindt, T. L., Jungi, V., Wyss, S., Friedli, A., Pla, G., Novak-Hofer, I., Schibli, R. (2008). Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase. <i>Bioconjugate Chemistry</i> , 19(1), 271–278. doi:10.1021/bc700306n				
	Josten A, Haalck L, Spener F, Meusel M. (2000) Use of microbial transglutaminase for the enzymatic biotinylation of antibodies. <i>J Immunol Methods</i> . 240(1-2):47-54. doi:10.1016/s0022-1759(00)00172-1				
	Deonarain, M. P., Yahioğlu, G., Stamati, I., & Marklew, J. (2015). Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates. <i>Expert Opinion on Drug Discovery</i> , 10(5), 463–481. doi:10.1517/17460441.2015.1025049				
(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: 09/07/2020					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					