

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Señor
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS QUE COMPRENDEN UN RESIDUO LISINA MODIFICADO Y MÉTODOS PARA GENERARLAS”

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 21 de octubre de 2020, bajo el número NC2018/0013314, 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 67 del radicado N° NC2018/0013314 del 21 de octubre de 2020.

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 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.

3. De la solicitud de patente



Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

3.1. Título

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013314 el 21 de octubre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: "INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS QUE COMPRENDEN UN RESIDUO LISINA MODIFICADO Y MÉTODOS PARA GENERARLAS".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque, presenta un excesivo número de reivindicaciones para reclamar dos categorías inventivas de objetos, que corresponden a: un método para producir un inmunogconjugado y a un inmunoconjugado ya que, a modo de ejemplo las reivindicaciones 28 y 29 son independientes y, no obstante reclaman un inmunoconjugado definido mediante las mismas características técnicas estructurales.

- Las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 28 y 29 no son claras ya que, se refieren a un método para generar una inmunoglobulina conjugada o, a una inmunoglobulina conjugada y mencionan reiteradamente las expresiones: *"en donde uno o más de los átomos de carbono pueden estar opcional e independientemente reemplazados por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido; o cada L es opcional e independientemente un residuo de aminoácido (...)"*, *"opcionalmente en donde el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado a residuo (...)"* u *"opcionalmente en donde la inserción de uno a cuatro aminoácidos adicionales (...)"*, las cuales son imprecisas e impiden establecer la estructura mínima de la inmunoglobulina conjugada. Se sugiere al solicitante eliminar los términos opcionales e imprecisos que impiden determinar el alcance del método reivindicado.
- La reivindicación 6 no es clara porque contiene errores ortográficos ya que se refiere al residuo *"Leusina 201"* que en realidad debe escribirse como *"Leucina 201"*. Se sugiere al solicitante corregir el error ortográfico señalado.
- La reivindicación 9 no es clara ya que presenta un error tipográfico y refiere la expresión: *"reivindicación1"* que debe escribirse *"reivindicación 1"*. Se sugiere al solicitante corregir el error tipográfico señalado.
- La reivindicación 29 no es clara ya que presenta errores de redacción toda vez que, señala la expresión: *"en donde el residuo lisina modificado es o un residuo de aminoácido natural (...)"* la cual es incoherente e impide la comprensión del objeto reclamado. Se sugiere al solicitante mejorar la redacción de la expresión señalada.
- La reivindicación 30 tiene errores de dependencia ya que se refiere como dependiente de *"la reivindicación 59 o la reivindicación 60 (...)"* sin que dicha numeración sea coherente o corresponda a alguna de las reivindicaciones



Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

precedentes. Se sugiere al solicitante ajustar la dependencia de las reivindicaciones para que esté acorde con la numeración del capítulo reivindicatorio presentado.

- La reivindicación 50 no es clara porque tiene errores de redacción toda vez que, se refiere como: *“El método de la reivindicación 29 (...)”* sin embargo, la reivindicación 29 no tiene como objeto un método, sino una molécula de inmunoglobulina conjugada. Se sugiere al solicitante corregir la redacción de la señalada reivindicación.
- La reivindicación 51 tiene errores de dependencia puesto que se refiere a una *“inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 51 (...)”* y, por lo tanto no es posible establecer a que reivindicación precedente se refiere la dependencia de la misma. Se sugiere revisar la redacción de la reivindicación e incluir la información correcta de la reivindicación a la cual se refiere la dependencia.

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*



Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

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 las 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”.

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”.



Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

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 de 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

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. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art 30.

El solicitante argumenta que: “(...) conforme a las sugerencias del examinador de unir las reivindicaciones dependientes para reducir el número excesivamente grande de reivindicaciones dependientes, se pone de presente que el solicitante combinó varias reivindicaciones dependientes en el nuevo pliego reivindicatorio y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.”

Se aclara que, si bien el solicitante realiza una modificación al capítulo reivindicatorio como respuesta al oficio 8941 en la cual presenta 67 reivindicaciones, esta oficina no puede dar por superada la objeción por falta de concisión toda vez que, aún persiste un excesivo número de reivindicaciones que incluso redundan en la referencia múltiple a la misma materia, en este sentido tal y como se mencionó previamente, por ejemplo las reivindicaciones 28 y 29 son independientes y, no obstante reclaman un inmunoconjugado definido mediante las mismas características técnicas estructurales. De acuerdo con lo anterior, nos permitimos sugerir revisar nuevamente la materia incluida en el capítulo reivindicatorio y, referirla en un número apropiado y consecuente de reivindicaciones tanto dependientes como independientes, teniendo en cuenta que en la materia reclamada se encuentran solamente dos categorías inventivas de tipo método y producto.

El solicitante afirma que: “(...) con las modificaciones y argumentos arriba señalados a favor de la claridad del nuevo pliego reivindicatorio, es claro que dicho nuevo pliego cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486 y por lo tanto, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.”



Oficio N° **14708** de **24 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Se aclara que no es así, toda vez que, tal y como se expone detalladamente en el presente oficio, en el capítulo reivindicatorio presentado el 21 de octubre de 2020, persiste la falta de concisión, la falta de claridad y, además, se encuentran errores en la dependencia en muchas de las reivindicaciones allí incluidas, dichas inconsistencias impiden el cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 30 de la Decisión 486 y, en consecuencia, deben ser subsanadas.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0013314		1°		2°	X	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 67	
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	-	-	A
	Mindt, T., et al.	08/11/2007	-	-	
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	-	-	
	US 20160114056	24/12/2014	-	-	
PatBase	US2013230543	05/09/2013	-	-	A
	US2013189287	25/07/2013	-	-	
	US2015284713	08/10/2015	-	-	
	US2015017192	15/01/2015	-	-	
	WO15015448	05/02/2015	-	-	

Oficio N° 14708 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

	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: 26/10/2020					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					