

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

Señor
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA C-TERMINAL”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/067165

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD: US 62/269,138 18 de diciembre 2015.

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 14 de octubre de 2020, bajo el número NC2018/0005876, 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 68 del radicado N° NC2018/0005876 del 14 de octubre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener modificaciones enzimáticas específicas del sitio de las inmunoglobulinas para crear conjugados que tengan un índice de conjugación predecible que permita la creación de conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) con una relación de fármaco a anticuerpo (DAR) relativamente homóloga.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para generar una inmunoglobulina conjugada, en donde dicho método comprende, incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal, el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.

3. De la solicitud de patente

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



Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

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° NC2018/0005876 el 7 de junio de 2018, tituló la invención como: "INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA C-TERMINAL". Sin embargo, este título no se relaciona por completo el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS SOBRE UN RESIDUO DE LISINA C-TERMINAL Y MÉTODOS PARA SU OBTENCIÓN".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es conciso, ya que contiene un excesivo número de reivindicaciones para dos objetos de dos categorías inventivas que corresponden a: una inmunoglobulina conjugada y un método para su obtención. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a objetos de una misma categoría inventiva mediante las mismas características técnicas.

- Las reivindicaciones 1 y 33 no son claras, ya que se refieren a un método para la conjugación o, a una inmunoglobulina conjugada y señalan que: *"la transglutaminasa microbiana conjugará la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo en el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada"*; sin embargo, el residuo esencial para la conjugación referido por el solicitante como *"lisina C-terminal"*, en realidad no corresponde al último aminoácido que termina en un grupo carboxilo libre (-COOH) de una inmunoglobulina, ya que, las reivindicaciones mencionan que: *"la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal"*, es decir que dicho residuo no está ubicado en la posición final de la inmunoglobulina, lo cual correspondería adecuadamente a la denominación de lisina C-terminal, por lo que, es necesario referirlo por su posición con respecto a la cadena pesada de una inmunoglobulina. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales de la invención, por lo cual, en el presente caso la reivindicación debe señalar de manera precisa la posición del residuo de lisina sobre el que se da la conjugación.
- Las reivindicaciones 1 y 33 no son claras y no presentan sustento en el capítulo descriptivo, porque reclaman una inmunoglobulina conjugada y un método para su obtención, en donde la inmunoglobulina comprende: *"por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal"*, en donde la expresión señalada es ambigua e imprecisa porque impide establecer la ubicación exacta de la lisina dentro del anticuerpo que se considera una característica esencial del método o de la inmunoglobulina, ya que, no señala, la posición de dicha Lisina C-terminal, y por lo tanto esta podría comprender cualquier Lisina de la cadena pesada de la inmunoglobulina, lo que comprende múltiples posiciones de conjugación, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud e incluso pueden resultar no funcionales para la conjugación. Se sugiere al solicitante dar claridad a la materia reclamada, definiendo en las reivindicaciones independientes la posición de la Lisina C-terminal, conforme a lo explorado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 1, 21, 22, 23, 33, 52, 53, y 54 carecen de sustento en la descripción, porque hacen referencia a tres o más residuos de aminoácidos adyacentes a la Lisina C-terminal; sin embargo, la solicitud no ha explorado un método para la conjugación de una inmunoglobulina o, una inmunoglobulina conjugada, que



Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

sean funcionales con tres o más residuos de aminoácidos posteriores a la Lisina C-terminal. Se sugiere restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los métodos e inmunoglobulinas exploradas en la solicitud.

- Las reivindicaciones 20, 21 y 51 no son concisas y son redundantes, porque se refieren al mismo método o a la misma inmunoglobulina de las reivindicaciones 1 y 33 sin incluir ninguna característica adicional. Se sugiere unificar las reivindicaciones que refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

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). Dado que la solicitud reclama una inmunoglobulina conjugada y un método para su obtención, en donde la inmunoglobulina comprende, desde un residuo de aminoácido adyacente a una Lisina C-terminal, hasta un número indeterminado de aminoácidos posteriores a dicha lisina; sin embargo, la solicitud solo presenta el desarrollo concreto y explícito, mediante pruebas técnicas, para una inmunoglobulina conjugada y un método para su obtención, en donde la Lisina corresponde con la posición de aminoácido 447 (K447) de la cadena pesada de una inmunoglobulina y esta seguida por máximo dos aminoácidos, en donde el segundo aminoácido es una Leucina (Ejemplos 2 y 3, Tablas 5 y 6).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de diciembre de 2015 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
D2	Groenen, P. J., <i>et al. European Journal of Biochemistry.</i>	"The amine-donor substrate specificity of tissue-type transglutaminase Influence of amino acid residues flanking the amine-donor lysine residue"	1 de marzo de 1994
D3	CA2946488	"Antibody-drug conjugates with highdrug loading"	29 de octubre de 2015

El documento D2¹ divulga un método para generar proteínas α A-cristalinas conjugadas (Pág. 796, Col. Izq., Párr. 3., Col. Der. Párr. 2). En el método se tratan las proteínas con una transglutaminasa (Pág. 796, Col. Der. Párr. 2, Líneas 4-6) adicionando varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal de la proteína (Pág. 795, Abstract, Líneas 2-4., Pág. 796, Fig. 1), como por ejemplo leucina en el extremo de la lisina C-terminal (Pág. 797, Col. Der., Párr. 3, Líneas 1-3) y en el que la transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 2, Líneas 28-31).

¹Groenen, P. J., *et al.* (1994). The amine-donor substrate specificity of tissue-type transglutaminase. Influence of amino acid residues flanking the amine-donor lysine residue. *European Journal of Biochemistry*. Vol. 220, No. 3, Pp. 795-799.

Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908265>.

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

El documento D3² divulga conjugados de anticuerpo-fármaco mediados por transglutaminasa con una alta proporción de fármaco-anticuerpo (DAR) que comprende etiquetas que contienen glutamina y/o glutaminas endógenas, una transglutaminasa modificada (por ejemplo, con especificidad de sustrato alterada); agentes donantes de amina y enlazadores. La invención también proporciona los métodos de fabricación (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para generar una inmunoglobulina conjugada, en donde el método se selecciona entre: A) un método que comprende: incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal, i) (...) 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 la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo en el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada; o B) un método que comprende: i) incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal, i) (...) b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y ii) conjugar un agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.” (Radicado N° NC2018/0005876 del 14 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D3	D2
Un método para generar una inmunoglobulina conjugada,	Un método para generar un anticuerpo conjugado (Resumen).	Un método para generar proteínas αA-cristalinas conjugadas (Pág. 796, Col. Izq., Párr. 3, Col. Der. Párr. 2).
B) un método que comprende: i) incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal, b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la lisina C-terminal de la inmunoglobulina	Incubación del anticuerpo con transglutaminasa de <i>Streptovercillium mobaraense</i> (Pág. 60, Párr. 1). La inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, Párr. 1; Pág. 25, Tabla 1) El sustrato donante de acilo comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líneas 15 a 18; Pág. 31, Líneas, 1 a 7; Pág. 43, Líneas 1 a 6).	El anticuerpo comprende varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal (Pág. 795, Abstract, Líneas 2 a 4, Pág. 796, Fig. 1; Pág. 797, Col. Der., Párr. 3, Líneas 1 a 3). La transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 2, Líneas 28 a 31).

²<https://patents.google.com/patent/CA2946488A1/en?q=CA2946488A1>

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y ii) conjugar un agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.	El agente funcional es un agente citotóxico, un agente inmunosupresor o un agente para imágenes. El agente citotóxico es una agente quimioterpaéutico (Pág. 33, Líneas 8 a 10) Conjugación con la lisina C-terminal del anticuerpo (Tabla 1, Pág. 27).	
---	--	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un método para generar un anticuerpo conjugado (Pág. 6, líneas 15 a 23), el cual comprende la incubación del anticuerpo con una transglutaminasa de *Streptovorticillium mobaraense* (Pág. 60, Ej. 1, Párr. 1), donde la inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, Párr. 1; Pág. 25, Tabla 1), donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líneas 15 a 18; Pág. 31, Líneas 1 a 7; Pág. 43, Líneas 1 a 6), y el agente funcional es un agente inmunosupresor, un agente para imágenes o agente citotóxico, como por ejemplo un agente quimioterapéutico (Pág. 33, Líneas. 8 a 10) y, además, la conjugación de la etiqueta que contiene glutamina puede ocurrir en la lisina C-terminal de la región de cadena pesada del anticuerpo (Págs. 27, Tabla 1). Adicionalmente, el documento D3 menciona que se obtuvieron DAR altas (Pág. 62, Tabla 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y, el método para generar inmunoconjugados divulgado en D3, consiste en que, en el método de la solicitud la conjugación de la inmunoglobulina con el sustrato ocurre en una lisina del C-terminal de la cadena pesada de la inmunoglobulina.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la solicitud no demuestra que la conjugación de la inmunoglobulina con el residuo de glutamina del sustrato ocurra en cualquiera de los 42 a 50 residuos de aminoácidos de Lisina dentro del C-terminal de la cadena pesada de una inmunoglobulina, ni que exista una reacción de transamidación efectiva para la conjugación, al emplear más de dos residuos de aminoácidos adyacentes a cualquier lisina dentro del C-terminal. En consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción relativas a un método para la conjugación de una inmunoglobulina que comprende una reacción catalizada por una transglutaminasa microbiana entre una lisina C-terminal en la posición 447 (K447) de una cadena pesada de la inmunoglobulina y un residuo glutamina comprendido en un sustrato donante de acilo (Ej. 2 y 3), con la materia reivindicada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D3 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga un método para generar inmunoconjugados, donde la unión de la inmunoglobulina y el sustrato es dependiente de residuos de lisina o de adicionar varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal de la proteína (Pág. 795; Abstract, Líneas 2 a 4; Pág. 796, Fig. 1), como por ejemplo leucina en el extremo de la lisina C-terminal (Pág. 797, Col. Der., Párr. 3., Líneas 1 a 3) y en el que la transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 2, Líneas 28 a 31). Adicionalmente, se menciona que los aminoácidos que preceden el residuo de lisina del sustrato tienen un efecto pronunciado en la reactividad

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

de este y que residuos como serina, alanina o arginina adyacentes a la lisina tienen un efecto positivo en la reactividad final (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 1, Tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un paso de adicionar residuos a la lisina C-terminal como lo sugiere el documento D2, en un método para obtener un anticuerpo conjugado como el divulgado en D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 33 consiste en: *“Una inmunoglobulina conjugada que comprende una inmunoglobulina y un agente funcional, en donde A) a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal, i) (...) b) el agente funcional comprende un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y c) el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde la lisina C-terminal de la inmunoglobulina se conjuga con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo del agente funcional; o B) a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal,i) (...) b) la lisina C-terminal se conjuga con un residuo glutamina en un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo además comprende un grupo reactivo, c) el grupo reactivo se conjuga con un agente funcional, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.”* (Radicado N° NC2018/0005876 del 14 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D3	D2
Una inmunoglobulina conjugada que comprende una inmunoglobulina y un agente funcional	Un anticuerpo conjugado (Resumen).	Proteínas αA-cristalinas conjugadas (Pág. 796, Col. Izq., Párr. 3, Col. Der. Párr. 2).
a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido, pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal, b) el agente funcional comprende un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y c) el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde la lisina C-terminal de la inmunoglobulina se conjuga con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo del agente funcional.	La inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, Párr. 1; Pág. 25, Tabla 1) El agente funcional es un agente citotóxico, un agente inmunosupresor o un agente para imágenes. El agente citotóxico es una agente quimioterpaéutico El agente funcional comprende un sustrato donante de acilo que comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líneas 15 a 18; Pág. 31, Líneas, 1 a 7; Pág. 43, Líneas 1 a 6).	El anticuerpo comprende varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal (Pág. 795, Abstract, Líneas 2 a 4, Pág. 796, Fig. 1; Pág. 797, Col. Der., Párr. 3, Líneas 1 a 3). La proteína se conjuga por reacción enzimática de una transglutaminasa, donde la lisina C-terminal se conjuga con un intermediario acil-enzima (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 2, Líneas 28 a 31).

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 33 porque divulga, un anticuerpo conjugado (Pág. 6, líneas 15 a 23), en donde la inmunoglobulina tiene al menos un residuo de aminoácido en la región C-terminal del anticuerpo (Pág. 60, Párr. 1; Pág. 25, Tabla 1), y el agente funcional es un agente inmunosupresor, un agente para imágenes o agente citotóxico, como por ejemplo

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

un agente quimioterapéutico (Pág. 33, Líneas. 8 a 10) y, además, este comprende un sustrato donante de acilo, el cual comprende un residuo de glutamina (Pág. 12, Líneas 15 a 18; Pág. 31, Líneas 1 a 7; Pág. 43, Líneas 1 a 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 33 y el anticuerpo conjugado divulgado en D3, consiste en que el inmunoconjugado de la solicitud se conjuga con el sustrato a través de una lisina del C-terminal de la cadena pesada de la inmunoglobulina.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la solicitud no demuestra que pueda generarse un inmunoconjugado funcional empleando cualquiera de los 42 a 50 residuos de aminoácidos de Lisina dentro del C-terminal de la cadena pesada de una inmunoglobulina, ni que exista una conjugación efectiva, al emplear más de dos residuos de aminoácidos adyacentes a cualquiera de dichas lisinas dentro de la región C-terminal. En consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción relativas a una inmunoglobulina conjugada sobre una lisina C-terminal en la posición 447 (K447) de una cadena pesada de la inmunoglobulina, que comprende, máximo dos residuos adyacentes en el que, el segundo residuo es una Leucina (Ej. 2 y 3), con la materia tal y como se reivindica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conjugado conocido en D3 con el fin de obtener un inmunoconjugado alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga un método para generar inmunoconjugados, donde la unión de la inmunoglobulina al sustrato es dependiente de residuos de lisina y/o ocurre mediante la adición de varios residuos de aminoácidos en la región C-terminal de la proteína (Pág. 795; Abstract, Líneas 2 a 4; Pág. 796, Fig. 1), como por ejemplo leucina en el extremo de la lisina C-terminal (Pág. 797, Col. Der., Párr. 3., Líneas 1 a 3) y menciona que, la transglutaminasa conjuga la lisina C-terminal y un intermediario acil-enzima (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 2, Líneas 28 a 31). Adicionalmente, señala que, los aminoácidos que preceden el residuo de lisina del sustrato tienen un efecto pronunciado en la reactividad de este y que residuos como serina, alanina o arginina adyacentes a la lisina tienen un efecto positivo en la reactividad final (Pág. 799, Col. Izq., Párr. 1, Tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría emplearía un método para la obtención de un inmunoconjugado que comprende una reacción catalizada por una transglutaminasa sobre lisina C-terminal de un anticuerpo como el del documento D2, para obtener un anticuerpo conjugado como el divulgado en D3 y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 33. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 34 a 68 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo método de la reivindicación 33, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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
D2	Groenen, P. J., et al. <i>European Journal of Biochemistry</i> .	1 a 68	Nivel Inventivo
D3	CA2946488	1 a 68	Nivel inventivo

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad del pliego reivindicatorio

El solicitante argumenta que “(...) De esta manera, se superan las objeciones formuladas por el examinador y puede establecerse que la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.”

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que, las reivindicaciones independientes y dependientes aún incumplen los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486, porque presentan falta de claridad, concisión y sustento, principalmente porque no se encuentra definida la posición de la Lisina C-terminal de la cadena pesada de la inmunoglobulina que es una característica esencial, abarcando múltiples posiciones de conjugación que no han sido exploradas en la solicitud y, tal y como lo demuestra la solicitud, pueden resultar no funcionales para obtener el producto inmunoconjugado.

Argumentos respecto al análisis de Nivel inventivo

El solicitante manifiesta que “Por lo tanto, el efecto técnico asociado con la conjugación vía la lisina en la inmunoglobulina es una incorporación específica del sitio y predecible de agentes funcionales conjugados. Como se describió en la memoria descriptiva, como se mencionó en la respuesta anterior y como se reitera más adelante, el efecto técnico asociado con la conjugación vía la lisina en la inmunoglobulina es sorprendente e inesperado.”

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante, las reivindicaciones independientes 1 y 33 se refieren a una inmunoglobulina conjugada y un método para su obtención, donde si bien es claro que la conjugación se produce vía lisina, la posición de dicho residuo que se considera una característica esencial del método y de la inmunoglobulina conjugada no se encuentra definida. En consecuencia, no es posible asociar un efecto técnico como el argumentado por el solicitante a la inmunoglobulina conjugada y a su método de obtención como se define en el capítulo reivindicatorio, toda vez que, las pruebas técnicas de la solicitud están asociadas a una inmunoglobulina conjugada y su método de obtención, donde la inmunoglobulina esta conjugada en la lisina 447 (K447) de la cadena pesada de la inmunoglobulina y comprende máximo dos aminoácidos adyacentes a dicho residuo, en donde el segundo aminoácido es una Leucina (Ej. 2 y 3).

Adicionalmente el solicitante señala que “(...) Aún más, D3 y D2, ya sea solos o combinados, tampoco enseñan ni sugieren la transamidación de una lisina C-terminal en una inmunoglobulina, en donde el residuo de aminoácido específico después de la lisina C-terminal es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina, o cualquier residuo Página 9 de 9 de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina, según se requiere en las reivindicaciones.”

Cabe aclarar que, el documento D3 divulga un método para generar un anticuerpo conjugado, mediado por transglutaminasa bacteriana, vía lisina (Resumen; Pág. 60, Párr. 1; Pág. 27, Tabla 1). Por su parte, el documento D2, si bien no se refiere específicamente a la transamidación de una inmunoglobulina, sí divulga el efecto de la adición de una lisina C-terminal a una proteína o la adición de residuos adyacentes a la lisina para mejorar la actividad transglutaminasa (Tabla 1, Pág. 798, Col. Der. Párr. 2), razón por la



Oficio N° **3732** de **19 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

cual, dado que la materia reclamada aún no define la posición de la lisina C-terminal, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada en mejorar la actividad de transamidación mediante la inclusión de residuos adicionales a cualquier lisina C-terminal de una inmunoglobulina como lo sugiere el documento D2, y en consecuencia el método y la inmunoglobulina reivindicados en la solicitud carecen de Nivel inventivo a la luz de dichas anterioridades.

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° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0005876		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/067165		16 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
18 de diciembre de 2015				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 68
Palabras clave utilizadas	Inmunoglobulin, antibody, monoclonal, lylisine, c-terminal, transglutaminase, microbial, acyl, group, amino acid, substrate, therapeutic, lysine 447, residue, conjugate, functional agent, vector, cell.
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	-	-	A
	CO 14058208	29/03/2012	-	-	A
	CO NC2018/0013314	07/12/2018	-	-	E
ISA EPO	Groenen, P. J., et al.	01/03/1994	1 a 68	Pág. 795; Abstract, Líneas 2 a 4; Pág. 796, Fig. 1; Pág. 797, Col. Der., Párr. 3., Líneas 1 a 3; Pág. 799, Col. Izq., Párr. 2, Líneas 28 a 31; Pág. 799, Col. Izq., Párr. 1, Tabla 1.	Y
	McCombs, J. R. & Owen, S. C.	01/03/2015	-	-	A
	Behrens, C. R. & Liu, B.	01/01/2014	-	-	A
	Sochaj, A. M., et al.	01/11/2015	-	-	A
USPTO	CA2946488A1	29/10/2015	1 a 68	Pág. 6, líneas 15 a 23; Pág. 60, Párr. 1; Pág. 60, Párr. 1; Pág. 25, Tabla 1; Pág. 12, Líneas 15 a 18; Pág. 31, Líneas 1 a 7; Pág. 43, Líneas 1 a 6; Pág. 33, Líneas. 8 a 10; Págs. 27, Tabla 1; Pág. 62, Tabla 3.	Y
Orbit	WO2013176516	28/11/2013	-	-	A
	EP1708755	11/10/2006	-	-	A
PatBase	US2016193356A	07/07/2016	-	-	A

Oficio N° 3732 de 19 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

	US2013230543	05/09/2013	-	-	A
	US2017043033	17/02/2017	-	-	A
	US2017106096	20/04/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Groenen, P. J., <i>et al.</i> (1994). The amine-donor substrate specificity of tissue-type transglutaminase. Influence of amino acid residues flanking the amine-donor lysine residue. <i>European Journal of Biochemistry</i> . Vol. 220, No. 3, Pp. 795-799. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908265 .				
	McCombs, J. R. & Owen, S. C. (2015). Antibody drug conjugates: design and selection of linker, payload and conjugation chemistry. <i>The AAPS Journal</i> . Vol. 17, No. 2, Pp. 339-351. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604608 .				
	Behrens, C. R. & Liu, B. (2014). Methods for site-specific drug conjugation to antibodies. <i>MABs</i> . Vol. 6, No. 1, Pp. 46-53. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135651 .				
	Sochaj, A. M., <i>et al.</i> (2015). Current methods for the synthesis of homogeneous antibody-drug conjugates. <i>Biotechnology Advances</i> . Vol. 33, No. 6, Part. 1, Pp. 775-784. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981886				
	(2) Categorías de documentos citados				
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 04/03/2021					
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero					