

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de diciembre de 2018, con el N° NC2018/0013314, por EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INMUNGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2017/021672 del 12 de junio de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 852 el 19 de febrero de 2019 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14708, notificado el 27 de noviembre de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0013314 el 23 de febrero de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 53 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 53 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0013314 el 23 de febrero de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un método para generar una inmunoglobulina conjugada, que difiere del estado de la técnica más cercano, *Dennler P., et al., (2014)*¹, en que la conjugación se lleva a cabo sobre un residuo de lisina que ha sido introducido por mutación de un aminoácido natural a un residuo de lisina, en donde la mutación se selecciona de T135K, S136K, L193K, D221K, T223K, H224K, T225K, M252K, N297K y P445K en una región constante de una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, una mutación L201K y S202K en una región

¹ Dennler P., Chiotellis A., Fischer E., Brégeon D., Belmont C., Gauthier L, Lhospice F., Romagne F. & Schibli R. (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>

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

constante kappa de una cadena liviana de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta y una mutación E213K en una región constante lambda de una cadena liviana de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los efectos de: (i) generar un alto porcentaje de conjugación de agentes químicos a la molécula, medida como una señal RFU del ELISA que correlaciona en general con los datos de ESI-MS con valores mayores de 7000 para los mutantes S136K, D221K, T223K y H224K que corresponden a un porcentaje de conjugación mayor al 70%, una señal RFU para los mutantes T135K y T225K menor a 7000 pero que corresponde a un alto porcentaje de transamidación, con pocos falsos positivos o falsos negativos y con porcentajes de conjugación de 80.4% y 100% respectivamente (Fig. 7); así mismo en experimentos de conjugación adicionales los mutantes previamente identificados con mayor eficacia se analizaron empleando el sustrato Z-Gln-Gly-CAD-biotina, demostrando que, la transamidación de las muestras se correlacionaba en todos los casos con el dominio que contiene la mutación de lisina, en donde los mutantes de T135K y P445K se conjugaron a 100%, la conjugación con M252K era cercana al 100%, las mutaciones S136K y S221K se habían conjugado en más de un 80%, los tres mutantes de bisagra presentaban eficiencias de conjugación menores que un 50% y ambos mutantes LC se habían conjugado en más de un 80% (Fig. 8) y, (ii) permitir la generación de sitios donantes de acilo adicionales, e incrementar el índice de conjugación (DAR), lo que resulta en un aumento de la carga del fármaco en el conjugado y da como resultado un mayor suministro citotóxico a una célula blanco con una dosis menor para el paciente; particularmente, los valores DAR oscilaron entre 3.02 y 4 para la combinación de las diversas posiciones de la cadena pesada y ligera (Pág. 106, Tabla 5). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 53 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

6.1 Análisis 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.”



Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

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 (sic) 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 antimitótica 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



Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

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 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.”

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En respuesta a la oposición presentada señala el solicitante que: “(...) Contrario a lo que afirma la sociedad opositora, los únicos requerimientos para establecer la patentabilidad de una solicitud son: novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. (...)”

No obstante lo anterior, se desea realizar las siguientes aclaraciones: (...)

Con respecto a la afirmación de que las presentes reivindicaciones no definen las características técnicas de las inmunoglobulinas conjugadas o los métodos para generarlas o las composiciones reivindicadas, se hace notar el párrafo [0012] de la descripción de la presente solicitud indica que la presente invención reivindicada y su amplia aplicabilidad (...)

Por consiguiente, la descripción de la presente solicitud establece claramente que la invención reivindicada, que se basa en el uso de un residuo de lisina modificado genéticamente comprendido en una inmunoglobulina para funcionar como un aceptor de acilo en una reacción de transamidación, tiene una amplia aplicabilidad a cualquier inmunoglobulina o antígeno parte de unión de la misma, independientemente de sus regiones variables y especificidad de unión. Debido a que la presente invención reivindicada tiene una amplia aplicabilidad a cualquier inmunoglobulina, o porción de unión a antígeno de la misma, y no depende de las regiones variables y de la especificidad de unión de la inmunoglobulina, no es necesario especificar en las reivindicaciones el gran número de posibles inmunoglobulinas o fragmentos de unión a antígeno.



Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Respecto a la afirmación que la invención reivindicada es irreproducible porque no se especifica la cantidad de posibles inmunoglobulinas o fragmentos de unión a antígeno, se enfatiza en que la oposición no ofrece ninguna evidencia para fundamentar la afirmación de que la invención reivindicada es irreproducible. Adicionalmente, esta afirmación se contradice con la descripción de la presente solicitud que establece que la invención reivindicada es aplicable a cualquier inmunoglobulina, o porción de unión a antígeno de la misma, y no depende de las regiones variables y de la especificidad de unión de la inmunoglobulina.

Con respecto a los términos "una inmunoglobulina", "un agente funcional", "un agente terapéutico", "un agente diagnóstico", "grupo reactivo del sustrato donante de acilo", el Solicitante señala que todos estos términos son claros, concisos y se encuentran definidos en la descripción presentada originalmente. En particular, el término "inmunoglobulina" se define en el párrafo [0114]; el término "un agente funcional" se define en el párrafo [0108]; el término "agente diagnóstico" se define en el párrafo [0110]; el término "agente terapéutico" se define en el párrafo [0130]; y el término "sustrato donante de acilo" se define en el párrafo [0098], mientras que el término "grupo reactivo" que puede estar contenido en el sustrato donante de acilo se define en el párrafo [0126].

Con base en lo anterior, se hace notar que los términos que se encuentran en las presentes reivindicaciones son concisos y se encuentran claramente definidos en la descripción.

También se discute la afirmación del Oponente de que "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". En primer lugar, el Oponente falla en señalar al menos algún ejemplo de una reivindicación dependiente que carezca de concisión debido a la supuesta falta de identificación de una mutación del residuo en la inmunoglobulina. En segundo lugar, se señala que, contrario a lo que afirma el Oponente, la naturaleza de las mutaciones está claramente definida en las reivindicaciones dependientes. Por ejemplo, la reivindicación dependiente 4 enumera una serie de mutaciones específicas en las que el residuo de aminoácido natural se ha mutado a un residuo de lisina, como, por ejemplo, T135K (sustitución de treonina 135 con lisina). En vista de ello, es posible afirmar que las reivindicaciones dependientes son concisas."

Seguidamente, sostiene el solicitante que: "(...) las características estructurales de los métodos de las reivindicaciones 1 y 2, y las inmunoglobulinas de las reivindicaciones 59 y 60 están claramente definidas. Por ejemplo, como se discutió anteriormente, la descripción de la presente solicitud define claramente los términos mencionados en las reivindicaciones 1, 2, 59 y 60, incluidos los términos "inmunoglobulina", "agente funcional", "agente terapéutico", "agente diagnóstico", "sustrato donante de acilo" y "grupo reactivo" que definen las características estructurales de los métodos y las inmunoglobulinas reivindicados. Por lo tanto, las reivindicaciones 1, 2, 59 y 60 son claras."

Así mismo señala el solicitante que: "(...) Las presentes reivindicaciones tienen sustento en la descripción presentada. En primer lugar, las reivindicaciones están respaldadas por numerosos ejemplos incluidos en la descripción.

Además, tal como se explica en la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, página 93, sección 2.7.2, no es necesario incluir un ejemplo para cada modalidad reivindicada: (...)

Con base en lo anterior, es posible afirmar que las reivindicaciones están totalmente sustentadas en la descripción presentada originalmente."

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Con relación al incumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo argumentados en la oposición: *“(...) El solicitante disiente con lo afirmado por el Oponente y sostiene que las presentes reivindicaciones son novedosas e inventivas en vista de Dennler por lo menos por las siguientes razones.*

Como cuestión inicial, se hace notar que las presentes reivindicaciones generalmente están dirigidas a métodos para generar una inmunoglobulina conjugada. Los métodos reivindicados utilizan una reacción catalizada por una transglutaminasa microbiana entre un residuo de lisina modificado genéticamente comprendido en la inmunoglobulina o porción de unión al antígeno de la misma y un residuo de glutamina comprendido en un sustrato donante de acilo. Las presentes reivindicaciones también se dirigen generalmente a inmunoglobulinas conjugadas que comprenden un residuo de lisina modificado por ingeniería genética conjugado con un residuo de glutamina comprendido en un sustrato donador de acilo. El residuo de lisina diseñado puede ser una inserción de residuo de lisina o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado a un residuo de lisina.

Como se explica en el párrafo [0012] de la descripción, la presente invención se basa en un descubrimiento sorprendente de que la conjugación de un residuo de lisina modificado genéticamente comprendido en una inmunoglobulina o porción de unión a antígeno de la misma usando una transglutaminasa microbiana conduce a la incorporación sitio específica y predecible de agentes funcionales conjugados en la inmunoglobulina o porción de unión a antígeno de la misma. Por lo tanto, la transglutaminasa microbiana puede utilizar el residuo de lisina modificado como un aceptor de acilos. Los métodos reivindicados permiten la generación de inmunoglobulinas conjugadas o una porción de unión a antígeno de las mismas que se conjugan con un sustrato donante de acilo, por ejemplo, que comprende un agente funcional, de una manera sitio específico.

En contraste, Dennler describe una reacción de transamidación entre una glutamina presente en una inmunoglobulina y un sustrato aceptor de acilo que comprende una amina primaria. Dennler no enseña ni sugiere una reacción de transamidación entre un residuo de lisina comprendido en una inmunoglobulina o una porción de unión a antígeno de la misma y una glutamina comprendida en un sustrato donador de acilo, según lo requerido por las reivindicaciones. Por lo tanto, la reacción de conjugación descrita en Dennler implica glutamina, y no lisina, y mucho menos una lisina modificada genéticamente, comprendida en una inmunoglobulina. Ver la Figura 1 de Dennler que demuestra que la glutamina que actúa como un donante de acilo de acuerdo con las enseñanzas de Dennler es parte de una inmunoglobulina. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son nuevas a la vista de Dennler.

Dennler tampoco logra enseñar ni sugerir una inmunoglobulina o una porción de unión a antígeno de la misma que comprende un residuo de lisina modificado, según lo requerido por las reivindicaciones. De hecho, Dennler enseña específicamente que el método descrito allí es ventajoso porque no requiere ingeniería previa de la inmunoglobulina. Ver la página 570, columna izquierda, último párrafo de Dennler, (...)

Por lo tanto, Dennler enseña a alejarse de la invención reivindicada en la presente solicitud que requiere una lisina modificada genéticamente en una inmunoglobulina o porción de unión a antígeno de la misma. Con base en Dennler, una persona normalmente versada en la materia no tendría razón ni la motivación necesaria para producir una inmunoglobulina o una porción de unión a antígeno de la misma que comprenda un residuo de lisina diseñado, y tampoco tendrían una motivación razonable de éxito para llegar a la invención reivindicada.

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

En vista de lo anterior, es posible afirmar que las presentes reivindicaciones son novedosas e inventivas a la vista de Dennler. (...)”.

Adicionalmente, el solicitante sostiene que: “(...) las presentes reivindicaciones son novedosas e inventivas en vista de Mindt por al menos los siguientes motivos.

Como cuestión inicial, se hace notar al Examinador que las presentes reivindicaciones están generalmente dirigidas a métodos para generar una inmunoglobulina conjugada. Los métodos reivindicados se basan en una reacción catalizada por una transglutaminasa microbiana entre un residuo de lisina modificado genéticamente comprendido en la inmunoglobulina o en la porción que se une al antígeno de la misma y un residuo de glutamina en un sustrato donante de acilo. Las presentes reivindicaciones también se dirigen generalmente a inmunoglobulinas conjugadas que comprenden un residuo de lisina modificado por ingeniería genética conjugado con un residuo de glutamina comprendido en un sustrato donante de acilo. El residuo de lisina modificado genéticamente puede ser una inserción de residuo de lisina o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado a un residuo de lisina.

En contraste, Mindt enseña una reacción de transamidación que implica residuos de lisina nativos, es decir, no modificados por ingeniería genética. Específicamente, como se muestra en la Figura 1, a la cual se hace referencia en la oposición, Mindt utiliza la reacción de transamidación para la conjugación de inmunoglobulinas chCE7 y chCE7AGL a un sustrato marcado con fluorescencia (véase la página 273, columna izquierda, apartado titulado “Enzymatic anticuerpo etiquetado”). Mindt no enseña ni sugiere residuos de lisina modificados genéticamente, o el uso de una inmunoglobulina o una porción de unión a antígeno de la misma que comprende residuos de lisina modificados genéticamente en una reacción de transamidación. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son nuevas a la vista de Mindt.

De acuerdo con la enseñanza de Mindt, el solicitante ha demostrado en el Ejemplo 2 de la descripción que las lisinas nativas presentes en una inmunoglobulina no pueden modificarse por transamidación. Específicamente, el solicitante ha hecho reaccionar varios anticuerpos IgG con un sustrato donador de acilo y transglutaminasa, y ha analizado los anticuerpos para detectar la presencia de conjugación. Como se describe en el Ejemplo 2 y se demuestra en la Figura 10 (...)

Por lo tanto, la descripción de la presente solicitud enseña claramente que los hallazgos de Mindt con respecto a la transamidación de lisinas nativas en chCE7 y chCE7agl no pudieron ser replicados por otros, incluido el solicitante, como se demuestra en el Ejemplo 2. En vista de estos resultados, fue sorprendente que los residuos de lisina modificados genéticamente en las inmunoglobulinas pudieran transamidarse. Específicamente, como se explica en el párrafo [0012] de la descripción: (...)

Por lo tanto, debido a que los hallazgos de Mindt no pudieron ser replicados por otros, un experto en la materia que desee producir conjugados de inmunoglobulina no habría seleccionado a Mindt como guía para un método de conjugación que usa transglutaminasa. Además, incluso en el improbable caso de que alguien con habilidades ordinarias en el arte decidiera elegir a Mindt como guía para un método de conjugación, alguien con habilidades ordinarias en el arte no tendría una razón o la motivación necesaria para producir una inmunoglobulina o un la (sic) porción de unión a antígeno de la misma que comprende un residuo de lisina modificado por ingeniería genética, y además, no tendría una expectativa razonable de éxito para llegar a la invención reivindicada en la presente solicitud. Esto se debe a que Mindt no enseña ni sugiere residuos de lisina modificados genéticamente, o que

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

los residuos de lisina modificados genéticamente pueden ser particularmente útiles en un método de conjugación que implica una transglutaminasa. En todo caso, una persona de experiencia ordinaria en la técnica en vista de Mindt hubiese estado motivada a transaminar una inmunoglobulina que no comprende residuos de lisina modificados por ingeniería genética, y hubiese fallado en alcanzar la modificación de los residuos de lisina, de manera similar al experimento descrito en el Ejemplo 2.

En vista de lo anterior, es posible afirmar que las presentes reivindicaciones son novedosas e inventivas a la vista de Mindt.

Por otra parte, también se hace notar que ambas referencias Dennler y Mindt se citaron en el Informe de Búsqueda Internacional y en la Opinión Escrita (ISR/WO) emitidos en la Solicitud PCT correspondiente (PCT/JP2017/021672). En el ISR/WO se encontró que todas las reivindicaciones de la solicitud PCT son novedosas e inventivas en vista tanto de Dennler como de Mindt.

Por todo lo anterior, se considera que los argumentos de la sociedad opositora no desvirtúan la patentabilidad de la presente solicitud."

Respuesta de la Oficina

En respuesta a la oposición presentada esta oficina considera que, el capítulo reivindicatorio modificado presentado el 23 de febrero de 2021, supera las objeciones de falta de claridad, concisión y sustento previamente señaladas por la oposición y, las objeciones adicionales señaladas previamente por esta oficina referidas en los Oficios 8941 y 14708, por lo tanto, el capítulo reivindicatorio del 23 de febrero de 2021 cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486.

Con relación a los argumentos del opositor, relativos a la falta de novedad y nivel inventivo del objeto de la presente solicitud que están sustentados en los documentos:

- *Denler P., et al., (2014)* que 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), y
- *Mindt T., et al., (2008)* que se refiere a 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).

Esta oficina se permite señalar que, si bien dichas anterioridades fueron tenidas en cuenta como estado de la técnica, particularmente en el Oficio 8941, actualmente, no se consideran relevantes para afectar el requisito de Novedad, ni el requisito de Nivel inventivo de la materia tal y como se reivindica en el radicado del 23 de febrero de 2021, lo anterior debido a que *Denler P., et al., (2014)* se refiere a un método para la conjugación de inmunoglobulinas que comprende, la modificación empleando una transaminasa microbiana (MGTasa) de un residuo 295 de glutamina de un anticuerpo y, por lo tanto, no anticipa los requerimientos del método de la solicitud que especifican que la conjugación se da sobre residuos de lisina (K) introducidos en posiciones específicas mediante la mutación del residuo natural. Así mismo, la anterioridad *Mindt T., et al., (2008)* se refiere a un método para la conjugación de una inmunoglobulina en un residuo de lisina, en donde dicho residuo corresponde a un aminoácido natural de dicha molécula; sin embargo, no incluye en su divulgación mutar residuos naturales en posiciones específicas a residuos de Lisina (K) en donde los residuos

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

son seleccionados de: T135K, S136K, L193K, D221K, T223K, H224K, T225K, M252K, N297K y P445K en una región constante de una cadena pesada de la inmunoglobulina, una mutación L201K y S202K en una región constante kappa de una cadena liviana de la inmunoglobulina, y una mutación E213K en una región constante lambda de una cadena liviana de la inmunoglobulina. En este punto se le asiste la razón al solicitante en que, los experimentos referidos en el ejemplo 2 de la solicitud, que imitan las condiciones señaladas en *Mindt T. et al. (2008)*, no logran reproducir la reacción de conjugación sobre residuos de lisina naturales de un anticuerpo tal y como allí se reporta, por lo que, dicho método además de diferir del método de la solicitud no parece ser reproducible (Págs. 95-97, Ej. 2).

Finalmente, el método para la conjugación de una inmunoglobulina, objeto de la presente solicitud, no solo difiere de los métodos ya conocidos en el estado de la técnica, sino que, evidencia los efectos de: (i) generar un alto porcentaje de conjugación de agentes químicos a la molécula, medida como una señal RFU del ELISA que correlaciona en general con los datos de ESI-MS con valores mayores de 7000 para los mutantes que corresponden a un porcentajes de conjugación mayores al 70%, un alto porcentaje de transamidación, con pocos falsos positivos o falsos negativos (Fig. 7); así mismo en experimentos de conjugación adicionales los mutantes previamente identificados con mayor eficacia se analizaron empleando el sustrato Z-Gln-Gly-CAD-biotina, demostrando que, la transamidación de las muestras se correlacionaba en todos los casos con el dominio que contiene la mutación de lisina, en donde los mutantes de T135K y P445K se conjugaron a 100%, la conjugación con M252K era cercana al 100%, las mutaciones S136K y S221K se habían conjugado en más de un 80%, los tres mutantes de bisagra presentaban eficiencias de conjugación menores que un 50% y ambos mutantes LC se habían conjugado en más de un 80% (Fig. 8) y, (ii) permitir la generación de sitios donantes de acilo adicionales, e incrementar el índice de conjugación (DAR), lo que resulta en un aumento de la carga del fármaco en el conjugado y da como resultado un mayor suministro citotóxico a una célula blanco con una dosis menor para el paciente; particularmente, los valores DAR oscilaron entre 3.02 y 4 para la combinación de las diversas posiciones de la cadena pesada y ligera (Pág. 106, Tabla 5).

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013314 el 20 de octubre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS QUE COMPRENDEN UN RESIDUO LISINA MODIFICADO Y MÉTODOS PARA GENERARLAS”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS QUE COMPRENDEN UN RESIDUO LISINA MODIFICADO Y MÉTODOS PARA GENERARLAS”

Clasificación IPC: C07K 16/00.

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

Reivindicaciones: 1 a 53 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0013314 el 23 de febrero de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

Domicilio: 6-10 KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKIO, JAPON.

Inventores: Jared SPIDEL y Earl ALBONE.

Prioridad N°: 10/06/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/348,410.

Solicitud internacional N°: PCT/JP2017/021672

Fecha: 12 de junio de 2017.

Vigente desde: 12 de junio de 2017

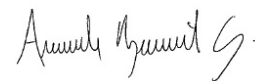
Hasta: 12 de junio de 2037.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 23 de marzo de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.03.23
17:06:04 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un método para generar una inmunoglobulina conjugada, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende:

i) poner una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, en contacto con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo,

a) en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado a un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en:

Treonina 135 (T135K), Serina 136 (S136K), Leucina 193 (L193K), Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K), Treonina 225 (T225K), Metionina 252 (M252K), Asparagina 297 (N297K) y Prolina 445 (P445K) en una región constante de una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, Leucina 201 (L201K) y Serina 202 (S202K) en una región constante kappa de una cadena liviana de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y Ácido glutámico 213 (E213K) en una región constante lambda de una cadena liviana de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta;

en donde los residuos de aminoácidos se numeran según el sistema de numeración de la UE; y

b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo,

en donde el sustrato donante de acilo es de acuerdo con una de las fórmulas (III) o (IV):

$(Z)_m\text{-Gln-(L)}_n\text{-(X)}$ (III)

$(X)\text{-(L)}_n\text{-Gln-(Z)}_m$ (IV)

en donde

Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido;

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es independientemente un conector lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono están independientemente sin reemplazar o reemplazados por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, o cada L es independientemente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 5; y

X es un grupo reactivo,

en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y

ii) conjugar un agente terapéutico o de diagnóstico con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, para generar de esta manera la inmunoglobulina conjugada.

2. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el grupo reactivo del sustrato donante de acilo se conjuga con el agente funcional mediante una química click.

3. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es un fragmento de unión al antígeno (Fab), y en donde el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en: Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223



Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

(T223K), Histidina 224 (H224K) y Treonina 225 (T225K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

4. El método de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el Fab comprende toda la región bisagra o una región bisagra truncada.

5. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende además un segundo residuo lisina modificado, en donde el segundo residuo lisina modificado es un segundo residuo lisina insertado o un segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un segundo residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el segundo residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, o en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, comprende además un tercer residuo de lisina modificado, donde el tercer residuo de lisina modificado es una inserción de un tercer residuo lisina o un tercer residuo de aminoácido natural que ha sido mutado a un tercer residuo lisina, y donde la transglutaminasa microbiana conjuga el tercer residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, o en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, comprende además un cuarto residuo lisina modificado, en donde el cuarto residuo lisina modificado es un cuarto residuo lisina insertado o un cuarto residuo de aminoácido natural que ha sido mutado a un residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el cuarto residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo.

6. El método de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE

a) cuando la inmunoglobulina o la porción de unión al antígeno además comprende un segundo residuo de lisina modificado;

(i) el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado a residuo de lisina modificado es Serina 136 (S136K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta y el segundo residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al segundo el residuo de lisina modificado es Serina 202 (S202K) en una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta; o

(ii) el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al residuo de lisina modificado es Treonina 135 (T135K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, y el segundo residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al segundo el residuo de lisina modificado es Leucina 201 (L201K) en una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta; o

(iii) el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al residuo de lisina modificado es Treonina 135 (T135K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, y el segundo residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al segundo el residuo de lisina modificado es Serina 202 (S202K) en una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta;

b) cuando la inmunoglobulina, o la porción de unión al antígeno de esta, además comprende un tercer residuo de lisina modificado, el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al residuo de lisina modificado es Serina 136 (S136K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, el segundo residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al segundo residuo lisina modificado es Asparagina 297 (N297K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, y el tercer residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al tercer residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) en una cadena kappa liviana de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta;

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

c) cuando la inmunoglobulina, o porción de unión al antígeno de ésta, además comprende un cuarto residuo de lisina modificado, el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, el segundo residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al segundo residuo lisina modificado es Asparagina 297 (N297K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o porción de unión al antígeno de esta, el tercer residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al tercer residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) en una cadena kappa liviana de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, y el cuarto residuo de aminoácido natural que ha mutado al cuarto residuo lisina modificado es Prolina 445 (P445K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

7. El método de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al residuo de lisina modificado es Treonina 135 (T135K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta, y el segundo residuo de aminoácido natural que ha sido mutado al segundo el residuo de lisina modificado es Serina 202 (S202K) en una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión a antígeno de esta.

8. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde cada L es de manera independiente una unidad de polietilenglicol (PEG) $(-O((CH_2)_2)-)$, etilamina $(-NH((CH_2)_2)-)$ o propilamina $(-NH((CH_2)_3)-)$; y en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

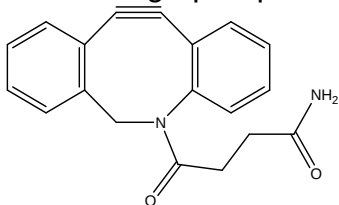
9. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ y en donde uno o más L es un aminoácido.

10. El método de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE L es Gly; m es 1; y n es 1.

11. El método de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE m es 1; y n es 0.

12. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.

13. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-



ilmetanol (BCN), (dibenzociclooctino; DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N_3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

14. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno de esta, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido.

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

15. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.
16. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la transglutaminasa microbiana es una transglutaminasa microbiana de *Streptomyces mobaraensis*.
17. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o su porción de unión a antígeno, es una IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂, una inmunoglobulina IgM, IgD o IgE, o una porción de unión al antígeno de esta.
18. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es un fragmento de unión al antígeno (Fab).
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina humana, o una porción de unión al antígeno de esta, o una inmunoglobulina humanizada, o una porción de unión al antígeno de esta.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina quimérica, o una porción de unión al antígeno de esta, o una inmunoglobulina no humana, o una porción de unión al antígeno de esta.
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE la relación entre el agente funcional y la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es de entre 1:1 y 100:1 o entre 1:1 y 200:1.
23. Una inmunoglobulina conjugada, CARACTERIZADA PORQUE comprende una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y un agente funcional, en donde
 - a) la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, donde el residuo de aminoácido natural que ha sido mutado a un residuo de lisina se selecciona del grupo que consiste en:
Treonina 135 (T135K), Serina 136 (S136K), Leucina 193 (L193K), Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K), Treonina 225 (T225K), Metionina 252 (M252K), Asparagina 297 (N297K) y Prolina 445 (P445K) en una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta,
Leucina 201 (L201K) y Serina 202 (S202K) en una cadena kappa liviana de la inmunoglobulina, o porción de unión al antígeno de esta y
Ácido glutámico 213 (E213K) en una cadena lambda liviana de la inmunoglobulina, o porción de unión a antígeno de esta;
en donde los residuos de aminoácidos se numeran según el sistema de numeración de la UE;
 - b) el residuo de lisina modificado se conjuga con un residuo glutamina en un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende además un grupo reactivo,

Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

en donde el sustrato donante de acilo es de acuerdo con una de las fórmulas (III) o (IV):

$(Z)_m\text{-Gln-}(L)_n\text{-(X)}$ (III)

$(X)\text{-(L)}_n\text{-Gln-(Z)}_m$ (IV)

en donde

Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido;

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es independientemente un conector lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono están independientemente no reemplazados o reemplazados por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o cada L es independientemente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 5; y

X es un grupo reactivo,

c) el grupo reactivo se conjuga con un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.

24. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es un fragmento de unión al antígeno (Fab), y en donde el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en: Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K) y Treonina 225 (T225K), sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

25. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 24, CARACTERIZADA PORQUE el Fab comprende toda la región bisagra.

26. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 24, CARACTERIZADA PORQUE el Fab comprende una región bisagra truncada.

27. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende además un segundo residuo lisina modificado, en donde el segundo residuo lisina modificado es un segundo residuo lisina insertado o un segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde el segundo residuo lisina modificado está conjugado con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo.

28. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

29. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Treonina 135 (T135K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Leucina 201 (L201K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

30. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Treonina 135 (T135K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y el segundo residuo de aminoácido natural que



Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

31. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 28, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende además un tercer residuo lisina modificado, en donde el tercer residuo lisina modificado es un tercer residuo lisina insertado o un tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde el tercer residuo lisina modificado está conjugado con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo.

32. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 31, CARACTERIZADA PORQUE el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Asparagina 297 (N297K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y el tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el tercer residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

33. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 31, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende además un cuarto residuo lisina modificado, en donde el cuarto residuo lisina modificado es un cuarto residuo lisina insertado o un cuarto residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde el cuarto residuo lisina modificado está conjugado con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo.

34. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, CARACTERIZADA PORQUE el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Asparagina 297 (N297K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, el tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el tercer residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, y el cuarto residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el cuarto residuo lisina modificado es Prolina 445 (P445K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta.

35. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde cada L es de manera independiente una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O((CH₂)₂)-), etilamina (-NH((CH₂)₂)-) o propilamina (-NH((CH₂)₃)-); y en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

36. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ y en donde uno o más L es un aminoácido.

37. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, CARACTERIZADA PORQUE L es Gly; m es 1; y n es 1.

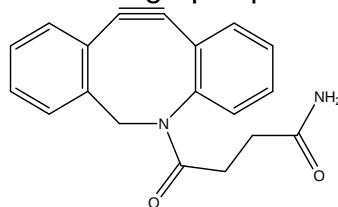
Resolución N° 16048

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

38. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, CARACTERIZADA PORQUE m es 1; y n es 0.

39. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.

40. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-



biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN), (dibenzociclooctino; DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N₃), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

41. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno de esta, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, ácido nucleico o un polipéptido.

42. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.

43. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina IgG₁, o una porción de unión al antígeno de esta.

44. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina IgG₂, IgG₃ o IgG₄, o una porción de unión al antígeno de esta.

45. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina IgA₁, una inmunoglobulina IgA₂ o una inmunoglobulina IgM, o una porción de unión al antígeno de esta.

46. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina IgD o IgE, o una porción de unión al antígeno de esta.

47. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es un fragmento de unión al antígeno (Fab).

48. La inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 23-47, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina humana, o una porción de unión al antígeno de esta, o una inmunoglobulina humanizada, o una porción de unión al antígeno de esta.

Resolución N° **16048**

Ref. Expediente N° NC2018/0013314

49. La inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 23-47, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es una inmunoglobulina quimérica, o una porción de unión al antígeno de esta, o una inmunoglobulina no humana, o una porción de unión al antígeno de esta.

50. La inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 23-47, CARACTERIZADA PORQUE la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.

51. La inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 23-47, CARACTERIZADA PORQUE la relación entre el agente funcional y la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de esta, es de entre 1:1 y 100:1 o entre 1:1 y 200:1.

52. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el agente funcional es un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno de esta, y en donde la inmunoglobulina y el agente funcional se unen al mismo antígeno o se unen a antígenos diferentes.

53. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende la inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 23-52 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

