

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **52177**

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

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 junio de 2018, con el N° NC2018/0005876, por EISAI R[&]D MANAGEMENT CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA C-TERMINAL”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/067165 del 16 de diciembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 836 el 21 de agosto de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3732, notificado el 19 de marzo de 2021, 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° NC2018/0005876 el 28 de julio de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 63 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 63 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0005876 el 28 de julio de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que, se refieren a un método para generar una inmunoglobulina conjugada que comprende, la incubación de la inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo, donde la transglutaminasa conjugua la Lisina 447 (K447) de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo y luego, se conjugua el grupo reactivo del sustrato con el agente terapéutico o de diagnóstico. El método difiere del estado de la técnica más cercano, CA2946488, en que la conjugación de la inmunoglobulina con el sustrato donante de acilo ocurre en la Lisina 447 de la región C-terminal de la cadena pesada de la inmunoglobulina. Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos: (i) la lisina 477 funciona de manera efectiva como un tercer sitio aceptor de acilo, eso se demostró en

Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

experimentos que comprenden la adición de un péptido con dos sitios aceptores de acilo de lisina (KTag) en el extremo C-terminal de una inmunoglobulina, en donde se evidenció que los péptidos protegen a la lisina C-terminal contra el clivaje y facilitan su transamidación con un sustrato donante de acilo (Pág. 101 y 102, Párrs. [0141 y 0143]), Ej. 2); (ii) la K447 funciona como un sitio aceptor de acilo sin emplear el péptido Ktag mediante la adición de una o dos leucinas en el extremo C-terminal que bloquean el clivaje de K447 y permiten su transamidación (Pág. 103, Párrs. [0144 y 0146], Ej. 3); (iii) la K447 permite la conjugación sobre varios isotipos de anticuerpo mediante la adición de un aminoácido en la región C-terminal que protege la lisina de la eliminación (Pág. 108, Párr. [0149], Ej. 4); (iv) la K447 permite la conjugación de cuatro sustratos (Z-Gln-Gly, Z-Gln-Gly-CAD-biotina, Z-Gln-Gly-N3 o Z-Gln-Gly-PEG3-BCNa) a un anticuerpo para obtener conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) empleando la transglutaminasa y un donante de acilo, o mediante química click sin cobre o química tiol reactiva (Pág. 110, Párr. [0150], Ej. 5) y; (v) la K447 permite la obtención de moléculas diméricas de anticuerpo-anticuerpo gracias a la adición de grupos funcionales a la lisina C-terminal de la inmunoglobulina empleando química clic sin cobre (Pág. 112, Párr. [0152], Ej. 6). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 63 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.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005876 el 28 de julio de 2021 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “INMUNOGLOBULINAS CONJUGADAS SOBRE UN RESIDUO DE LISINA C TERMINAL Y MÉTODOS PARA SU OBTENCIÓN”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: 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 SOBRE UN RESIDUO DE LISINA C
TERMINAL Y MÉTODOS PARA SU OBTENCIÓN”**

Clasificación IPC: C07K 16/00

Reivindicaciones: 1 a 63 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0005876 del 28 de julio de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

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

Domicilio: 6-10 KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU 112-8088 TOKYO, JAPÓN.

Inventores: Jared SPIDEL y Earl ALBONE.

Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

Prioridad N° 18/12/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/269,138.

Solicitud internacional N°: PCT/US2016/067165 **Fecha:** 16 de diciembre de 2016.

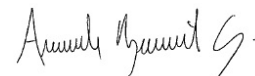
Vigente desde: 16 de diciembre de 2016 **Hasta:** 16 de diciembre de 2036.

ARTÍCULO SEGUNDO: 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 TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a EISAI R[&]D MANAGEMENT CO., LTD., 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 18 de agosto de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.08.18
17:02:11 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. 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 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 la Lisina 447 (K447) numerada de acuerdo con el sistema de numeración EU,

i) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la K447, dicho un residuo de aminoácido después de la K447 es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

ii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la K447, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la K447 y un segundo residuo de aminoácido después de la K447, el primer residuo de aminoácido después de la K447 es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

iii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447 y un tercer residuo de aminoácido después de la K447, el tercer residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

iv) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447 y un cuarto residuo de aminoácido después de la K447, el cuarto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

v) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cinco residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447, un cuarto residuo de aminoácido después de la K447 y un quinto residuo de aminoácido después de la K447, el quinto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina,



Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

vi) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la K447, el último residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

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

un agente terapéutico o un agente de diagnóstico,

en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la K447 de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, 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 la K447,

I) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la K447, dicho un residuo de aminoácido después de la K447 es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

II) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la K447, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la K447 y un segundo residuo de aminoácido después de la K447, el primer residuo de aminoácido después de la K447 es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

III) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447 y un tercer residuo de aminoácido después de la K447, el tercer residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

IV) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447 y un cuarto residuo de aminoácido después de la K447, el cuarto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.



Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

V) en donde, cuando la inmunoglobulina tiene cinco residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447, un cuarto residuo de aminoácido después de la K447 y un quinto residuo de aminoácido después de la K447, en donde el quinto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

VI) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la K447, el último residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, y

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

en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la K447 de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y

ii) conjugar un agente terapéutico o un agente de diagnóstico con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo,

generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el grupo reactivo del sustrato donante de acilo se conjuga con el agente terapéutico o de diagnóstico mediante una química click.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la K447.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (I) o (II):

(Z)m-Gln-(L)n-(Y) (I)

(Y)-(L)n-Gln-(Z)m (II)

en donde

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

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; e

Y es un agente terapéutico o de diagnóstico.

Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

5. El método de la reivindicación 4, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), 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.

6. El método de la reivindicación 4, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y L es un aminoácido.

7. El método de la reivindicación 6, en donde L es Gly; m es 1; y n es 0.

8. El método de la reivindicación 6, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.

9. El método de la reivindicación 4, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (III) o (IV):

(Z)_m-Gln-(L)_n-(X) (III)

(X)-(L)_n-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 de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; y

X es un grupo reactivo.

11. El método de la reivindicación 10, en donde 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.

12. El método de la reivindicación 10, en donde 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.

13. El método de la reivindicación 12, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.

14. El método de la reivindicación 12, en donde m es 1; y n es 0.

15. El método de la reivindicación 10, en donde 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.



Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

16. El método de la reivindicación 10, en donde X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN), (DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

17. El método de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido.

18. El método de la reivindicación 1, en donde el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.

19. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene dos residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447 y un segundo residuo de aminoácido después de la K447.

20. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene tres residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447 y un tercer residuo de aminoácido después de la K447.

21. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene cuatro residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447 y un cuarto residuo de aminoácido después de la K447.

22. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene cinco residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447, un cuarto residuo de aminoácido después de la K447 y un quinto residuo de aminoácido después de la K447.

23. El método de la reivindicación 1, en donde la transglutaminasa microbiana es una transglutaminasa microbiana de *Streptomyces mobarensis*.

24. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG1.

25. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG2, IgG3 o IgG4.

26. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgA1, una IgA2 o una IgM que no comprende un porción de cola, en donde:

la secuencia de aminoácidos de una extensión de cola de IgA1 es PTHVNVSVVMAEVDGTCY; la secuencia de aminoácidos de una extensión de cola de IgA2 es PTHVNVSVVMAEVDGTCY; y la secuencia de aminoácidos de una extensión de cola de IgM es PTLNVSLVMSDTAGTCY.

27. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgD o IgE.



Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina humana o una inmunoglobulina humanizada.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina quimérica o una inmunoglobulina no humana.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la inmunoglobulina comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de agente terapéutico o de diagnóstico a inmunoglobulina es de entre 1:1 y 2:1.

32. Una inmunoglobulina conjugada que comprende una inmunoglobulina y un sustrato donante de acilo, en donde

A)

a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de la Lisina 447 (K447) numerada de acuerdo con el sistema de numeración EU,

i) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la K447, dicho un residuo de aminoácido después de la K447 es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

ii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la K447, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la K447 y un segundo residuo de aminoácido después de la K447, el primer residuo de aminoácido después de la K447 es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

iii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447 y un tercer residuo de aminoácido después de la K447, el tercer residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

iv) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447 y un cuarto residuo de aminoácido después de la K447, el cuarto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

v) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cinco residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447, un cuarto residuo de aminoácido después de la K447 y

Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

un quinto residuo de aminoácido después de la K447, el quinto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

vi) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la K447, el último residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

b) el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y

un agente terapéutico o un agente de diagnóstico,

en donde la K447 de la inmunoglobulina se conjuga con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo; o

B)

a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de la K447,

i) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la K447, dicho un residuo de aminoácido después de la K447 es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

ii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la K447, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la K447 y un segundo residuo de aminoácido después de la K447, el primer residuo de aminoácido después de la K447 es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

iii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447 y un tercer residuo de aminoácido después de la K447, el tercer residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

iv) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447 y un cuarto residuo de aminoácido después de la K447, el cuarto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.



Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

v) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cinco residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447, un cuarto residuo de aminoácido después de la K447 y un quinto residuo de aminoácido después de la K447, el quinto residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

vi) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la K447, el último residuo de aminoácido después de la K447 se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

b) la K447 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 terapéutico o un agente de diagnóstico.

33. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la K447.

34. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (I) o (II):

(Z)m-Gln-(L)n-(Y) (I)

(Y)-(L)n-Gln-(Z)m (II)

en donde

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

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; e

Y es un agente terapéutico o de diagnóstico.

35. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 34, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde L es 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 34, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y en donde L es un aminoácido.



Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

37. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, en donde m es 1; y n es 0.
38. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.
39. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 34, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), 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 32, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (III) o (IV):

(Z)m-Gln-(L)n-(X) (III)

(X)-(L)n-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 de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; y

X es un grupo reactivo.

41. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 40, en donde 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.
42. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 40, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ y en donde L es un aminoácido.
43. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 42, en donde m es 1; y n es 0.
44. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 42, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.
45. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 40, en donde 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.
46. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 40, en donde X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN), (DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N₃), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

Resolución N° 52177

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

47. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, ácido nucleico o un polipéptido.
48. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.
49. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina tiene dos residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447 y un segundo residuo de aminoácido después de la K447.
50. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina tiene tres residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447 y un tercer residuo de aminoácido después de la K447.
51. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina tiene cuatro residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447 y un cuarto residuo de aminoácido después de la K447.
52. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina tiene cinco residuos de aminoácidos después de la K447, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la K447, un segundo residuo de aminoácido después de la K447, un tercer residuo de aminoácido después de la K447, un cuarto residuo de aminoácido después de la K447 y un quinto residuo de aminoácido después de la K447.
53. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG1.
54. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG2, IgG3 o IgG4.
55. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgA1, una IgA2, o una IgM.
56. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgD o IgE.
57. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina humana o una inmunoglobulina humanizada.
58. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina quimérica o una inmunoglobulina no humana.
59. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la inmunoglobulina comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.
60. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 59, en donde no hay entrecruzamiento intramolecular entre las dos cadenas pesadas de la inmunoglobulina.
61. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde la relación de agente terapéutico o de diagnóstico a inmunoglobulina es de entre 1:1 y 2:1.

Resolución N° **52177**

Ref. Expediente N° NC2018/0005876

62. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 32, en donde el agente terapéutico o de diagnóstico es un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, y en donde la inmunoglobulina y el agente terapéutico o de diagnóstico se unen al mismo antígeno o se unen a antígenos diferentes.

63. Una composición farmacéutica que comprende la inmunoglobulina conjugada de cualquier uno de las reivindicaciones 32-62 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

