

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

Señores

GENZYME CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE POLIPÉPTIDOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/013373

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de enero de 2019.

PRIORIDAD: US 62/617,080 12 de enero de 2018.

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

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de métodos universales para la cuantificación de proteínas terapéuticas tanto en muestras preclínicas (no humanas) como clínicas (humanas).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para cuantificar una cantidad de un polipéptido que comprende una porción de un anticuerpo presente en una muestra (ej. plasma o suero) en donde el anticuerpo comprende una región constante (ej. una región constante de cadena pesada o cadena ligera) que comprende una mutación diseñada por ingeniería genética.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2020/0008433 del 09 de julio de 2020.

3. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 40 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama el uso del método.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:



Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara y no tiene sustento en la descripción, porque pretende reclamar de manera general un método para cuantificar una cantidad de un polipéptido que comprende una porción de una región constante de cadena pesada que comprende digerir la muestra que comprende el polipéptido, y en donde la digestión produce un fragmento de péptido que tiene entre 5 y 26 aminoácidos y comprende la mutación, posteriormente determinar la cantidad del fragmento peptídico por espectrometría de masas. Lo anterior considerando que, la reivindicación no define el fragmento peptídico a determinar en la etapa (b) del método, así como tampoco la mutación diseñada y comprendida en dicho fragmento, ni define el tipo de espectrometría empleada. Cabe aclarar que, en el capítulo descriptivo, se relacionan péptidos específicos como el de SEQ ID NO: 7 y mutaciones específicas relacionadas en la Fig. 1 y que la técnica específica para el análisis de la etapa (b) es cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Se recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas esenciales que permitan diferenciar la invención del estado de la técnica y que permiten su reproducción. Se sugiere incluir la SEQ ID NO del péptido explorado, así como también las mutaciones que fueron incorporadas en dicho fragmento peptídico y en la etapa (b) mencionar que se empleó cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

La reivindicación 1 no es clara porque la etapa (a) del método no define las condiciones técnicas específicas en las que se llevó a cabo la digestión de la muestra, para producir el fragmento peptídico derivado de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo que tiene entre 5 y 26 aminoácidos de largo y que comprende la mutación diseñada por ingeniería genética. Se recuerda al solicitante que los métodos se caracterizan por la serie de etapas o condiciones técnicas esenciales que permiten su reproducción. Se sugiere mencionar las condiciones técnicas específicas asociadas a la etapa de digestión, las cuales son esenciales, dado que permiten obtener el fragmento peptídico de longitud señalada. Asimismo, se sugiere definir el fragmento peptídico explorado por su SEQ ID NO.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque la expresión "al menos" es imprecisa dado que no define las enzimas exploradas, así como tampoco se evidencia en el capítulo reivindicatorio que se empleen dos, tres, cuatro o todas las enzimas en el método reclamado. Se sugiere modificar la reivindicación, eliminando las expresiones imprecisas.



Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

La reivindicación 11 no es clara porque la expresión “combinaciones de las mismas” es imprecisa y no define concretamente las enzimas empleadas. Se sugiere eliminar la referencia a expresiones imprecisas.

Las reivindicaciones 13 a 15 no son claras porque no definen las mutaciones a las que se refieren en los dominios CH1, CH2 o CH3. Se sugiere modificar las reivindicaciones mencionando concretamente los residuos modificados en el polipéptido y el aminoácido por el que fue reemplazado.

La reivindicación 34 no es clara porque menciona que el anticuerpo se conjuga con una etiqueta, lo que es muy general y no define la etiqueta empleada. Se sugiere definir de manera clara las opciones de conjugación del anticuerpo, de acuerdo con lo explorado.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de enero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad,

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Yin Y. <i>et al.</i> , MABS	“Precise quantification of mixtures of bispecific IgG produced in single host cells by liquid chromatography-Orbitrap high-resolution mass spectrometry”	09 de septiembre de 2016
D2	Anderson N. L. <i>et al.</i> , <i>Journal of Proteome Research</i>	“Mass spectrometric quantitation of peptides and proteins using Stable Isotope Standards and Capture by Anti-Peptide Antibodies (SISCAPA)”	06 de febrero de 2004

D1¹ divulga un método de alto rendimiento para el análisis cuantitativo de preparaciones de anticuerpos utilizando cromatografía líquida junto con espectrometría de masas de alta resolución basado en Orbitrap de rango de masas ampliado (Resumen).

D2² divulga un método denominado SISCAPA para la cuantificación de péptidos en digestiones complejas. El método comprende anticuerpos antiptéptidos que se emplean para enriquecer péptidos específicos junto con estándares internos de la misma

¹Yin Y. *et al.*, (2016). Precise quantification of mixtures of bispecific IgG produced in single host cells by liquid chromatography-Orbitrap high-resolution mass spectrometry. *MABS* 8 (8). Recuperado desde : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27610742/>
²Anderson N.L. *et al.*, (2004). Mass spectrometric quantitation of peptides and proteins using Stable Isotope Standards and Capture by Anti-Peptide Antibodies (SISCAPA). *Journal of Proteome Research*. 3. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113099/>



Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

secuencia marcados con isótopos estables. Asimismo, el documento D2 se refiere a espectrometría de masas para cuantificar péptidos (naturales y marcados) (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0008433 del 09 de julio de 2020) se refiere a: “Un método para cuantificar una cantidad de un polipéptido que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para cuantificar una cantidad de un polipéptido que comprende una porción de una región constante de cadena pesada de anticuerpo en una muestra que comprende:	Un método que comprende (Resumen)
(a) digerir la muestra que comprende el polipéptido que comprende la porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo, en donde la porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo comprende una mutación diseñada por ingeniería genética, y en donde la digestión produce un fragmento de péptido derivado de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo que tiene entre 5 y 26 aminoácidos de largo y comprende la mutación diseñada por ingeniería genética	Digerir una muestra que comprende un polipéptido (Pág.1475, Col. Izq. Párr. [1]), en donde el polipéptido comprende una porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo que comprende una mutación diseñada por ingeniería genética (Pág. 1473, Col. Der. Párr. [4])
(b) analizar la muestra digerida por espectrometría de masas para determinar la cantidad del fragmento peptídico, determinando así la cantidad del polipéptido que comprende la porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo en la muestra	Analizar el anticuerpo digerido por espectrometría de masas (Pág.1474, Col. Izq. Párr. [2])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que las mutaciones diseñadas en la región constante de la cadena pesada del anticuerpo son mutación de botón: T366W y mutaciones de ojales: (T366S: L368A: Y407V) y que el anticuerpo es un humanizado (Pág. 1468, Col. Der. Párr. [2]) y biespecífico (Resumen). Además, que la digestión se realiza con lisil endopeptidasa (Pág.1475, Col. Izq. Párr. [1]).

Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 8, 10, 11, 15 a 18, 22, 26 a 30, 37 a 39 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 6 (NC2020/0008433 del 09 de julio de 2020) se refiere a: “El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para cuantificar una cantidad de un polipéptido que comprende una porción de una región constante de cadena pesada de anticuerpo en una muestra que comprende:	Un método que comprende (Resumen)	Un método para cuantificación de péptidos que comprende (Resumen)
(a) digerir la muestra que comprende el polipéptido que comprende la porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo, en donde la porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo comprende una mutación diseñada por ingeniería genética, y en donde la digestión produce un fragmento de péptido derivado de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo que tiene entre 5 y 26 aminoácidos de largo y comprende la mutación diseñada por ingeniería genética	Digerir una muestra que comprende un polipéptido (Pág.1475, Col. Izq. Párr. [1]), en donde el polipéptido comprende una porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo que comprende una mutación diseñada por ingeniería genética (Pág. 1473, Col. Der. Párr. [4])	Digerir una muestra que comprende un polipéptido (Pág. 238, Col. Izq. Párr. [3])
(b) analizar la muestra digerida por espectrometría de masas para determinar la cantidad del fragmento peptídico, determinando así la cantidad del polipéptido que comprende la porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo en la muestra	Analizar el anticuerpo digerido por espectrometría de masas (Pág.1474, Col. Izq. Párr. [2])	Analizar el anticuerpo digerido por espectrometría de masas (Pág. 238, Col. Der. Párr. [3])
en donde la muestra digerida se purifica y se concentra a través de SISCAPA (patrones de isótopos estables y captura por anticuerpos antipéptidos)	No mencionado	en donde la muestra digerida se purifica y se concentra a través de SISCAPA (Pág. 236, Col. Der. Párr. [3], Pág. 237, Fig. 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga un método que comprende digerir una muestra que comprende un anticuerpo, en donde el anticuerpo comprende una porción de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo que comprende una mutación diseñada por ingeniería genética (Pág. 1473, Col. Der. Párr. [4]) y analizar el anticuerpo digerido

Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

por espectrometría de masas (Pág.1474, Col. Izq. Párr. [2]). Este documento D1, también se refiere a la utilidad del método en la evaluación y el desarrollo de anticuerpos con potencial terapéutico (Pág. 1468, Col. Der. Párr. [1]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y el método divulgado en D1, consiste en que la muestra digerida se purifica y se concentra a través de SISCAPA.

No se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia, toda vez que el método de D1 ya permite purificar y concentrar la muestra (Pág. 1473, Col. Der., Párr. [5], Pág. 1474, Col. Izq., Párr. [1]).

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

Sin embargo, el documento D2 ya enseña un método denominado SISCAPA para la cuantificación de péptidos que comprende digerir una muestra que comprende el polipéptido, y el posterior análisis por medio de espectrometría de masas (Pág. 237, Fig. 1). Además, el documento D2 enseña que el método comprende la selección de péptidos digeridos bajo diferentes parámetros como, por ejemplo: la longitud del péptido (entre 8 a 14 aminoácidos) y la ausencia de los residuos C y M en la secuencia peptídica (Pág. 237 Col. Izq. Párr. [3]). Asimismo, enseña la selección del péptido tríptico marcado con isótopo estable y específicamente el análisis para determinar la cantidad de polipéptido que comprende el fragmento peptídico (Pág. 238, Col. Der. Párr. [3] y Párr. [4]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la purificación y concentración de la muestra a través de SISCAPA del documento D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7, 9, 12, 13, 14, 19 a 21, 23 a 25, 31 a 36 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Yin Y. <i>et al.</i> , MABS	1 a 5, 8, 10, 11, 15 a 18, 22, 26 a 30, 37 a 39	Novedad
		6, 7, 9, 12, 13, 14, 19 a 21, 23 a 25, 31 a 36	Nivel inventivo
D2	Anderson N. L. <i>et al.</i> , <i>Journal of Proteome Research</i>	6, 7, 9, 12, 13, 14, 19 a 21, 23 a 25, 31 a 36	Nivel inventivo

Oficio N° **13025** de **19 de agosto de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0008433		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/013373		11 de enero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
12/01/2018				X					
Solicitante									
GENZYME CORPORATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	40	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 39					
Palabras clave utilizadas				Method, process, quantitation, polypeptides, liquid chromatography-tandem, mass, spectrometry, LC -MS/MS, SISCAPA					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	G01N 33/68				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
ISA	Yin Y. <i>et al</i>	09/09/2016	1 a 5, 8, 10, 11, 15 a 18, 22, 26 a 30, 37 a 39	Resumen, Pág. 1473, Col. Der. Párr. [4], Pág.1474 Col. Izq. Párr. [2], Pág.1475 Col. Izq. Párr. [1]			X		
			6, 7, 9, 12, 13, 14, 19 a 21, 23 a 25, 31 a 36				Y		
	Wolfgang S. <i>et al</i>	23/10/2015	-	-			A		
	Christian L. <i>et al</i>	12/01/2016	-	-			A		
	WO2012155019	15/11/2012	-	-			A		
USPTO	WO2017205694	30/11/2017	-	-			A		
	US20170320967	09/11/2017	-	-			A		
Patbase	US2009090856	09/04/2009	-	-			A		
	US2013105684	02/05/2013	-	-			A		
	US2002076817	20/06/2002	-	-			A		
	US2008076186	27/03/2008	-	-			A		
	US2007251824	01/11/2007	-	-			A		
	US2003175844	18/09/2003	-	-			A		
Google	Anderson N. L. <i>et al.</i> ,	02/06/2004	6, 7, 9, 12, 13, 14, 19 a 21, 23 a 25, 31 a 36	Resumen, Pág. 236, Col. Der. Párr. [3], Pág. 237, Fig. 1, Pág. 238, Col. Der. Párr. [3] y Párr. [4]			Y		

Oficio N° 13025 de 19 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0008433

	Journal of Proteome Research				
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Yin Y. <i>et al.</i> , (2016). Precise quantification of mixtures of bispecific IgG produced in single host cells by liquid chromatography-Orbitrap high-resolution mass spectrometry. MABS. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27610742/				
	Wolfgang S. <i>et al.</i> , (2015). Heavy and light chain pairing of bivalent quadroma and knobs-into-holes antibodies analyzed by UHR-ESI-QTOF mass spectrometry. MABS. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966523/				
	Christian L. <i>et al.</i> , (2016). The use of generic surrogate peptides for the quantitative analysis of human immunoglobulin G1 in pre-clinical species with high-resolution mass spectrometry. Analytical and Bioanalytical Chemistry. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758601/				
	Anderson N.L. <i>et al.</i> , (2004). Mass spectrometric quantitation of peptides and proteins using Stable Isotope Standards and Capture by Anti-Peptide Antibodies (SISCAPA). Journal of Proteome Research. 3. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113099/				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 10/08/2022					