



No. 07-003318- -00006-0000

Fecha: 2012-01-18 11:23:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Abogada
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO	Radicación	07-3318
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	011
	Folios	011

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2005/020911
Pub. Internacional WO 2006/002038

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 7 a 91	15/01/2007
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 92 a 96	15/01/2007
<u>Figuras:</u>	Folios: 97 a 102	15/01/2007
<u>Secuencias:</u>	Folios: 103 a 119	15/01/2007
<u>Prioridad:</u>	US 60/579,985	15/06/2004
	US 60/599,362	06/08/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Multímeros de oligonucleótido inmunoestimuladores”.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar un oligonucleótido inmunoestimulador por análogos de oligonucleótidos que tienen una secuencia al menos parcialmente autocomplementaria.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener oligonucleótidos que consigan personalizar o dirigir de manera específica la respuesta inmune a través de la modificación de análogos de oligonucleótido.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra oligonucleótidos inmunoestimuladores que tiene al menos un dinucleótido seleccionado de CpG, C*pG, C*pG* y CpG*.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61K 48/00.

3. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de las reivindicaciones 4,5, 7-10, 14,15, 17-20 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, por tratarse de métodos de tratamiento aplicados a humanos o animales.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad por cuánto:

- 1) El oligonucleótido inmunoestimulador reclamado en la reivindicación 1 debe ser definido a partir de su estructura particular (secuencia) e indicar en la misma reivindicación, a que corresponden las diferentes modalidades del dinucleótido CpG, puesto las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas;
- 2) La formulación farmacéutica reclamada en las reivindicaciones 6 y 16 debe definir los elementos específicos que la componen y las proporciones de los mismos. Además debe estar plenamente sustentada en la descripción;
- 3) El inmunómero reclamado en la reivindicación 11 debe caracterizarse a partir de su estructura. De esta manera, debe indicarse la estructura del elemento ligador, el oligonucleótido y las modalidades del dinucleótido CpG;

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Para determinar el estado de la técnica se ha tenido en cuenta la fecha de presentación de la solicitud prioritaria reivindicada con la solicitud: 15/06/2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud, encontrándose los siguientes documentos relevantes a la misma:

Nº	Documento	Título	Fecha de prioridad
D1	Kandimalla E., <i>et.al.</i> Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 9: 2393-2400	"Divergent synthetic nucleotide motif recognition pattern: design and development of potent immunomodulatory oligodeoxyribonucleotide agents with distinct cytokine induction profiles"	Mayo, 2003
D2	WO 2003/057822	"Modulation of immunostimulatory properties of oligonucleotide-based compounds by optimal presentation of 5'ends"	17/07/2003
D3	Kandimalla, <i>et.al.</i> Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol 9:807-813.	"Effect of chemical modifications of cytosine and guanine in a CpG-motif of oligonucleotides: Structure-immunostimulatory activity relationship"	2001

5.1. Anterioridades no tomadas en cuenta

Teniendo en cuenta el artículo 17 de la D486, no se tendrá en cuenta como anterioridad los documentos publicados por los inventores en el año anterior a presentarse la solicitud de patente (año anterior de la fecha de prioridad reclamada), pese a que fueron citados en el informe de búsqueda internacional.

5.2. Resumen de los documentos citados:

D1: Divulga dinucleótidos CpG no-metilados presentes dentro de ciertas secuencias específicas en DNA bacterial y sintético estimula la respuesta del sistema inmune innato e induce secreción de citocinas (resumen, folio 165 D1)

D2: La invención se relaciona con el uso terapéutico de oligonucleótidos como agentes inmunoestimulatorios en aplicaciones de inmunoterapia. Los inmunómeros de la invención comprenden al menos dos oligonucleótidos unidos en sus finales 3', con un ligador no-nucleótido, al menos uno de los oligonucleótidos siendo un oligonucleótido inmunoestimulador y teniendo un final 5' accesible (resumen, D2) <http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.js?> ingresar WO2003/057822.

D3: Oligodeoxinucleótidos conteniendo motivos CpG no-metilados estimulan el sistema inmune innato, incluyendo la inducción de células B y la producción de citoquinas. Se estudia el rol crítico de cada grupo funcional de la citosina y guanina en el motivo CpG en inducir la actividad inmunoestimuladora (resumen, folio 169 D3).

6. **Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

La solicitud reclama un oligonucleótido inmunoestimulador que comprende al menos un dinucleótido seleccionado de C*pG, C*pG* y CpG*, en donde la secuencia del oligonucleótido es al menos parcialmente autocomplementaria (reivindicación 1).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica.

Características esenciales (Rv 1)	D1
oligonucleótido inmunoestimulador	Oligonucleótido inmunoestimulador (resumen)
un dinucleótido seleccionado de C*pG, C*pG* y CpG*	dinucleótido CpR (igual a CpG*) (resumen; fig 1; pág 2396 columna izq)
secuencia del oligonucleótido es al menos parcialmente autocomplementaria	secuencias auto-complementarias (resumen; pág 2394 columna izq)

El documento Kandimalla, *et. al* (2003 (D1) divulga oligonucleótidos con motivos CpG no-metilados que estimulan la respuesta del sistema inmune e inducen secreción de citocinas. Estos oligonucleótidos contienen dos finales 5', con secuencias auto-complementarias (resumen; pág 2394 columna izq). Adicionalmente, D1 enseña el motivo CpR donde R= 2'-deoxy-7-deazaguanosine) como un potente agente inmunoestimulador, este motivo CpR corresponde con la forma CpG* de la solicitud (resumen; fig 1; pág 2396 columna izq).

Este documento resalta la incrementada capacidad inmunoestimuladora de estos oligonucleótidos, probando entre otras la activación de la transcripción del factor NF-κB en tratamiento de macrófagos (pág 2396 columna der), lo cual enseñaba sobre el uso potencial de estos oligonucleótidos modificados en tratamientos medicinales.

De esta manera, el documento D1 divulgaba todas las características esenciales de la materia reclamada en la reivindicación 1 de la solicitud, haciendo que esta carezca de novedad e incumpla el artículo 16 de la D486.

Por otra parte, el documento de Kandamilla, *et.al.* (2001) (D3) el cual divulga las modificaciones en el dinucleótido CpG presente en un oligonucleótido y los efectos de estas modificaciones sobre la capacidad inmunoestimuladora del mismo (resumen).

Entre las modificaciones ensayadas esta la denominada CpR, que contiene la 7-deazaguanina y que corresponde con la forma CpG* de la solicitud (ver resumen; pág 808 D3), así como otras modificaciones de citosina y guanina. Los oligonucleótidos ensayados tienen secuencias al menos parcialmente autocomplementarias (ver tabla 1).

Este documento también divulga los efectos de estos oligonucleótidos en el tratamiento de enfermedades, específicamente en el efecto sobre la proliferación de linfocitos (pág 809).

Características esenciales (Rv 1)	D3
oligonucleótido inmunoestimulador	Oligonucleótido inmunoestimulador (resumen)
un dinucleótido seleccionado de C*pG, C*pG* y CpG*	dinucleótido CpR (igual a CpG*) (resumen; pág 808)
secuencia del oligonucleótido es al menos parcialmente autocomplementaria	secuencias auto-complementarias (tabla 1)

De esta manera, el documento D3 también divulga ls características esenciales reclamadas en el oligonucleótido inmunoestimulador de l reivindicación 1 de la solicitud, haciendo que este carezca de novedad e incumpla el artículo 16 de la D486.

La solicitud también reclama un inmunómero que comprende al menos dos oligonucleótidos unidos por un ligador no nucleótido, en donde al menos uno de los oligonucleótidos comprende al menos un dinucleótido seleccionado de CpG, C*pG, C*pG* y CpG*, y en donde la secuencia de los oligonucleótidos son al menos parcialmente auto-complementarias (reivindicación 11).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales (Rv 11)	D2
inmunómero	Oligonucleótidos como agentes inmunoestimuladores. Inmunómeros (resumen)
Al menos dos oligonucleótidos unidos por un ligador no nucleótido	Al menos dos oligonucleótidos unidos en su final 3' por un ligador no nucleótido (resumen)
al menos uno de los oligonucleótidos comprende al menos un dinucleótido seleccionado de CpG, C*pG, C*pG* y CpG*	al menos uno de los oligonucleótidos es inmunoestimulador (resumen), comprende un dinucleótido seleccionado de CpG, C*pG, C*pG* y CpG* (pág 4 líneas 18-27)
secuencia de los oligonucleótidos son al menos parcialmente autocomplementaria	secuencia de los oligonucleótidos son al menos parcialmente autocomplementaria (tabla 4, oligo N°6, 7 entre otros)

El documento WO 2003/057822 (D2) divulga oligonucleótidos que activan el sistema inmune, denominados inmunómeros (pág 4, líneas 9-13). La estructura de estos

inmunómeros corresponden a al menos dos oligonucleótidos unidos en su final 3' por un ligador internucleósido que es un ligador no-nucleótido (resumen; pág 25), al menos uno de los oligonucleótidos siendo un oligonucleótido inmunoestimulador que comprende un dinucleótido seleccionado de CpG, C*pG, C*pG* y CpG* (pág 4 líneas 18-27), en donde estas conformaciones y modificaciones del dinucleótido corresponden con las de la solicitud. Además, la secuencias del oligonucleótido inmunoestimulador contempla una secuencia al menos parcialmente autocomplementaria (tabla 4, oligos N°6 y 7, entre otros).

Este documento, también contempla el uso de estos oligos para tratar enfermedades (reivindicaciones pág 72-73), así como para controlar la expresión de genes al usar al menos un oligonucleótido complementario a un gen (pág 12 líneas 18-27). También se divulga la composición farmacéutica que contiene el inmunógeno (pág 11, líneas 9-17; pág 16 líneas 12-14; reivindicaciones pág 72).

De esta manera, el documento D2 divulgaba todas las características esenciales del inmunógeno reclamado en la reivindicación 11 de la invención, haciendo que este carezca de novedad e incumpla el artículo 16 de la D486.

6.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Como se mencionó en el numeral anterior, la reivindicación 1 reclama un oligonucleótido inmunoestimulador. La reivindicación dependiente 3 reclama que la secuencia del oligonucleótido es al menos 40% autocomplementaria.

En el estado del arte, se encuentran los documentos de Kandamilla, *et.al.* (2003) (D1) y Kandamilla, *et.al.* (2001) (D3) los cuales divulgan oligonucleótidos inmunoestimuladores con modificaciones en el dinucleótido CpG presente en un oligonucleótido.

Estos documentos se diferencian de la reivindicación 3 de la solicitud en que ellos no contemplan este porcentaje de secuencias autocomplementarias para todas las secuencias ensayadas.

El efecto que produce este tipo de secuencia en la respuesta inmunogénica inducida no es aparente.

Sin embargo, teniendo en cuenta que ambos documentos contemplaban que las secuencias tenían algún segmento autocomplementario, y su efecto ya había sido ensayado, resulta obvio el haber empleado un porcentaje ligeramente más alto de estos segmentos en los oligonucleótidos de la solicitud, en especial teniendo en cuenta que estos tienen una longitud mayor.

De esta manera, frente a las divulgaciones realizadas por D1 ó D3 el desarrollo de la invención tal como es reclamado en las reivindicaciones 1 y 3 resulta obvio y carece de nivel inventivo. Así las reivindicaciones 1 y 3 de la solicitud incumplen el artículo 18 de la D486.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Kandimalla E., <i>et.al.</i> Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 9: 2393-2400	1 y dependientes 1,3	Novedad Nivel inventivo
D2	WO 2003/057822	11 y dependientes	Novedad
D3	Kandimalla, <i>et.al.</i> Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol 9:807-813.	1 y dependientes 1,3	Novedad Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 09 ENE. 2012

Elaboró: N.Lamprea *NLB.*
 Revisó: Jacqueline Alfonso *OKU*