

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 694 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

Señor(a)
ZOETIS SERVICES LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“COMPOSICIONES DE ADYUVANTE LIPOSOMAL QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO, UN ESTEROL, UN FOSFOLÍPIDO Y UN GLICOLÍPIDO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/042882

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de julio de 2016.

PRIORIDAD: US 62/194,355 del 20 de julio de 2015

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

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

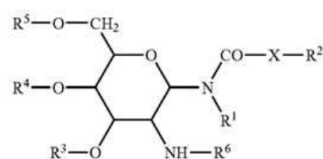
Se aceptan las modificaciones realizadas al título y capítulo reivindicatorio radicadas el 2 de agosto de 2019, bajo el número NC2018/0000496, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 22 del radicado N° NC2018/0000496 el 2 de agosto de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de vehículos de suministro de moléculas que estimulan y/o provocan una respuesta inmunitaria, por ejemplo, antígenos e inmunomoduladores.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un liposoma que comprende una bicapa lipídica externa y un compartimento interno, la membrana externa comprende un compuesto de amonio cuaternario, un esterol, un fosfolípido y un glicolípido de fórmula I.



Fórmula I

3. De la solicitud de la patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)



Oficio N° 694 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección” no es exacta ya que hace relativo la presencia de saponina a un límite de detección que es arbitrario. Se sugiere hacer la respectiva aclaración.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de julio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Neeland, M. R. <i>Et al.</i> . <i>The Journal of Immunology</i> , 192(8), 3666-3675.	“Incorporation of CpG into a liposomal vaccine formulation increases the maturation of antigen-loaded dendritic cells and monocytes to improve local and systemic immunity”	4 de abril de 2014
D2	AU750379	“Anti-helicobacter vaccine composition comprising a Th1 adjuvant”	24 de noviembre de 1998

El documento D1¹ divulga una composición de liposomas que comprende lecitina, colesterol y CpG (Materiales y métodos, pág. 3667).

El documento D2² divulga un agente inmunogénico derivado de *Helicobacter*, asociado con QS-21 y Bay R1005 (resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación1 consiste en: “Un liposoma esencialmente libre de saponina, en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimiento interno, la membrana externa comprende...” (Radicado N° NC2018/0000496 del NC2018/0000496 el 2 de agosto de 2019).

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

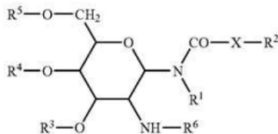
Características esenciales	D1	D2
Un liposoma esencialmente libre de saponina, en el que la	Liposoma	Liposomas (pág. 12, líneas 6 a 20).

¹Neeland, M. R., Elhay, M. J., Nathanielsz, J., Meeusen, E. N., & de Veer, M. J. (2014). Incorporation of CpG into a liposomal vaccine formulation increases the maturation of antigen-loaded dendritic cells and monocytes to improve local and systemic immunity. *The Journal of Immunology*, 192(8), 3666-3675. Recuperado de <http://www.jimmunol.org/content/192/8/3666>.

²<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=AU&NR=750379B2&KC=B2&FT=D>

Oficio N° 694 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimiento interno, la membrana externa comprende	(Materiales y métodos pág. 3667).	
a) un compuesto de amonio cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquilosC10-C20 y las dos restantes son alquilosC1-C4;	No menciona	Bromuro de dimetildioctadecilamonio (pág. 12, líneas 6 a 20).
b) n esterol seleccionado del grupo que consiste de β-sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol, y colesterol	Colesterol (Materiales y métodos, pág. 3667).	No menciona
c) un fosfolípido,	Lecitina (Materiales y métodos, pág. 3667).	No menciona.
d) un glicolípido de fórmula I  donde, R1 y R2 son independientemente hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; X es -CH2-, -O- o -NH-; R2 es hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; R3 , R4 y R5 son independientemente hidrógeno, -SO4 2- , -PO4 2- , -COalquiloC1-10; R6 es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, Laspartilo, L-cisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, Lleucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitinilo, L-fenilalanilo, L-prolilo, L-serilo, L-treonilo, Ltirosilo, L-triptofanilo y L-valilo o los D-isómeros de estos.	No menciona	deoxi-2-L-leucilamino-beta-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida (pág. 12, líneas 6 a 20).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un liposoma que comprende lecitina, colesterol y CpG (Materiales y métodos, pág. 3667).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el liposoma divulgado de D1 consiste en que el liposoma de la solicitud comprende además un compuesto de amonio cuaternario y glicolípido.

Oficio N° 694 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

No se evidencia efecto técnico por el hecho de incluir amonio cuaternario y glicolípido. La descripción menciona que no hubo diferencias significativas entre los grupos de control y los grupos vacunados en cuanto a la presencia de enfermedad BVBV, leucopenia (ejemplo 3).

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

Sin embargo, el incluir un compuesto de amonio cuaternario y glicolípido en liposomas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a liposomas que comprenden Bromuro de dimetildioctadecilamonio y deoxi-2-L-leucilamino-beta-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida (pág. 12, líneas 6 a 20).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un compuesto de amonio cuaternario y glicolípido, que forman parte del liposoma revelado en el documento D2 en el liposoma de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el liposoma comprende el oligonucleótido CpG (Materiales y métodos, pág. 3667).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al liposoma de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Neeland, M. R. <i>Et al.. The Journal of Immunology</i> , 192(8), 3666-367.	1 a 22	Nivel inventivo
D2	AU750379	1 a 22	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que la invención se diferencia del estado de la técnica se refiere a que los liposomas de la invención comprenden un compuesto de amonio cuaternario, un glicolípido de fórmula I. El solicitante afirma que los liposomas de D1 el componente CpG se encuentra presente en todas las composiciones estudiadas, mientras que en la presente invención CpG no es un componente esencial. Adicionalmente, que los liposomas de la invención se caracterizan por una membrana de bicapa lipídica externa y una membrana interna y son esencialmente libres de saponina, en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección.

Es oportuno aclarar que el documento D1 divulga soluciones en PBS de liposomas preparados con 12 % de lecitina de soya/colesterol 9:1, 400 µg de OVA que corresponde



Oficio N° 694 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

al antígeno, con o sin adición de 50 CpG µg (sección de materiales, inmunización). Este despacho encuentra que a lo largo del documento no se encuentra ninguna referencia a liposomas que comprendan saponina, la única referencia encontrada a saponina esta en los materiales utilizados es una solución de lavado que comprende saponina usada para la tinción intracelular de citoquinas (materiales sección de colección de linfa y citometría de flujo). Finalmente, D1 menciona que las composiciones de liposomas pueden comprender o no CpG y muestran su efecto técnico lo cual no hace que el documento deje de ser apto y que puede partir de composiciones que tiene o no CpG y ser el documento más cercano a la invención. Vale la pena resaltar que todo liposoma consta de una bicapa lipídica, es decir los liposomas del documento D1 tiene la misma estructura que los de la invención, y que no se entiende la afirmación del solicitante que menciona *“...membrana de bicapa lipídica externa y una membrana interna...”*. Se solicita hacer la respectiva aclaración.

Dice el solicitante que en los ejemplos 3 y 4 del capítulo Descriptivo de la presente invención muestran un efecto técnico derivados de las diferencias mencionadas y que este se evidencia en por potenciar la respuesta inmunitaria al usarse junto con el antígeno, reduce la reacción febril y con un potencial de protección cruzada más amplio y una mejor duración de la inmunidad. Por lo anterior dice el solicitante que el problema técnico a resolver es ¿cómo obtener liposomas que esencialmente libre de saponina que reduzcan la reacción febril con un potencial de protección cruzada más amplio y una mejor duración de la inmunidad?

Respecto al ejemplo 3 es importante resaltar que tal como lo menciona la descripción *“El objetivo de este estudio era evaluar los efectos de los liposomas libres de saponina en la respuesta inmunitaria provocada por los liposomas y los posibles efectos secundarios provocados por los adyuvantes”* y ya se demostró que los liposomas divulgados en el documento D1 no comprenden saponinas. Por otra parte, el ejemplo 4 está orientado a *“evaluar la respuesta inmunitaria y la eficacia de varias vacunas de SIV (virus muerto, pH1N1 y H3N2) que contenían inmunomoduladores y formulaciones adyuvantes novedosas”*, es decir, evaluar el efecto si las composiciones mejorar su inmunogenicidad.

Esta Oficina encuentra que el documento D1 enseña que la adición de CpG induce un aumento en la respuesta inmune en vacunas basadas en liposomas (sección de resultados completa). Por su parte, el documento D2 enseña que bromuro de dimetildiodeciloammonio y deoxi-2-L-leucilamino-beta-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida son componentes usados en liposomas para adjuvar agentes inmunogénicos (pág. 12 línea 15 a 25), Por lo anterior, esta Oficina concluye que ya son conocidos los efectos de aumento de inmunogenicidad de los componentes de la invención y por tanto el problema a resolver es tal como se plantea en el examen de nivel inventivo un liposoma alternativo.

Dice el solicitante que el documento D2 divulga el uso de un agente inmunogénico derivado de Helicobacter con un adyuvante como las saponinas purificadas de un extracto de *Quillaja saponaria*. Específicamente menciona liposomas que contienen saponinas, lípidos catiónicos y glucopéptidos de Fórmula (I). Por lo tanto D2, no contiene enseñanzas suficientes que guíen a la persona medianamente versada en la materia a obtener liposomas esencialmente libres de saponina en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección y que además comprendan un compuesto de amino cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC10-C20 y las dos restantes son alquiloC1-C4, un esteroide seleccionado del grupo que consiste de -sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol; un fosfolípido, y un glicolípido de fórmula I.



Oficio N° **694** de **22 de enero de 2020**

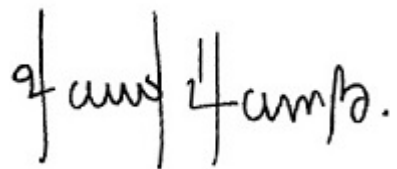
Ref. Expediente N° NC2018/0000496

Es oportuno aclarar que no se puede partir exclusivamente del documento D2 solo para llegar demostrar la falta de nivel inventivo. Se recuerda que el documento D1 es el más cercano a la invención, porque divulga un liposoma que comprende o no CpG y que no contiene saponina. Como ya se mencionó, el documento D2 enseña que bromuro de dimetildioctadecilamonio y deoxi-2-L-leucilamino-beta-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida son componentes usados en liposomas para adjuvar agentes inmunogénicos (pág. 12 línea 15 a 25), por tanto sugiere su uso para aumentar la inmunogenicidad de liposomas.

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 694 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000496		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/042882		19 de julio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
20/07/2015				X					
Solicitante									
ZOETIS SERVICES LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-22					
Palabras clave utilizadas				CpG, DDA GLYCOLIPID, LIPOSOME, LECITHIN,					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 47/18, A61K 47/24 A61K 47/28				
				CPC:					
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	AU750379	04/04/2014	1 a 22	Materiales y métodos, pág. 3667			Y		
Google Scholar	Neeland <i>et al.</i>	24/11/1998	1 a 22	pág. 12, líneas 6 a 20			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Neeland, M. R., Elhay, M. J., Nathanielsz, J., Meeusen, E. N., & de Veer, M. J. (2014). Incorporation of CpG into a liposomal vaccine formulation increases the maturation of antigen-loaded dendritic cells and monocytes to improve local and systemic immunity. <i>The Journal of Immunology</i> , 192(8), 3666-3675. Recuperado de http://www.jimmunol.org/content/192/8/3666 .							
⁽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: 06/12/2019									
Examinador: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA									