

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

Señores
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 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 radicadas el 28 de abril de 2020, 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 19 del radicado N° NC2018/0000496 del 28 de abril de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de vehículos de suministro que proporcionen una mejor eficacia de moléculas que estimulan y/o provocan una respuesta inmunitaria, como antígenos e inmunomoduladores (pág. 3, lín. 7 a 11).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un liposoma que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimento interno, la membrana de bicapa lipídica externa comprende: bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA), colesterol, lecitina y N-(2-deoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida (pág. 4, lín. 13 a 16).

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa porque define el objeto de la solicitud mediante los géneros funcionales de *“compuesto de amonio cuaternario”, “esterol”, “fosfolípido”, “glicolípido”*. Cabe resaltar que no se sugiere restringir las reivindicaciones a los



Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

ejemplos mostrados en la descripción, pero sí restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos y formulaciones que han sido obtenidos o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, ya que por ejemplo para el glicolípido, se reclama una amplia opción para los sustituyentes, pero solo se probó el compuesto N-(2-deoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida.

- Las reivindicaciones 6, 7, 10 y 15 a 19 no son concisas porque usan géneros funcionales para describir el objeto de la solicitud de patente, como: *"compuesto de amonio cuaternario"*, *"esterol"*, *"fosfolípido"*, *"glicolípido"*, *"oligonucleótido inmunoestimulante"* o *"componente antigénico"*. Los géneros funcionales no son aceptados como características técnicas esenciales porque no permiten distinguir la materia reclamada del estado del arte ni definen específicamente la estructura de la invención. Las reivindicaciones deben caracterizar un producto por su estructura y las partes que lo componen; por lo que se recuerda que los compuestos de una composición farmacéutica deben ser identificados con sus nombres químicos además de sus proporciones.
- La reivindicación 5 refiere *"Una formulación adyuvante que comprende el liposoma de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha formulación adyuvante es libre de saponina"*, en consecuencia, presentan el mismo alcance que la reivindicación independiente, se sugiere por lo tanto eliminarla.
- La reivindicación 8 menciona *"La composición de vacuna de la Reivindicación 6, donde el oligonucleótido inmunoestimulante comprende un oligodesoxirribonucleótido CpG"*, teniendo el mismo alcance que la reivindicación 3, se sugiere por lo tanto eliminarla.
- La reivindicación 6 no es concisa al referir *"cantidad eficaz"* y *"una cantidad inmunológicamente eficaz"* por lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 7 menciona los términos: *"antígenos bovinos, antígenos caprinos, antígenos porcinos, antígenos de aves de corral, antígenos equinos, antígenos caninos, y antígenos felinos. antígenos bovinos, antígenos caprinos, antígenos porcinos, antígenos de aves de corral, antígenos equinos, antígenos caninos, y antígenos felinos"*, que no son concisos y por el contrario son ambiguos, generales e imprecisos y con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes antígenos que no tienen sustento en la descripción.
- La reivindicación 10 menciona *"antígeno de aves de corral"* que no es conciso y abarca un sinnúmero de posibilidades que no tienen sustento en la descripción.
- La reivindicación 19 refiere el término: *"aproximadamente"*, que es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

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.



Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	US2015140034	“Oil- based adjuvants”	21 de mayo de 2015

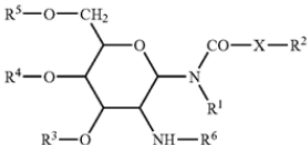
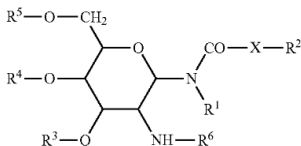
El documento D3¹ divulga composiciones de vacunas novedosas y formulaciones adyuvantes útiles para vacunas, estas formulaciones comprenden una fase acuosa y una fase oleosa (pág. 1, párr. [0007][0008])

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un liposoma libre de saponina (...)” (Radicado N° NC2018/0000496 del 28 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D3
Un liposoma libre de saponina que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimiento interno, la membrana externa comprende:	Formulaciones adyuvantes que comprenden:
un compuesto de amonio cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquilos C10-C20 y las dos restantes son alquilos C1-C4;	Compuestos de amonio cuaternario, como bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA) (pág. 7, párr.[0092]), el cual se encuentra en una cantidad entre 1µg a 200 µg (pág.9, párr. [0142]).
un esteroles seleccionado del grupo que consiste de β-sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol, y colesterol;	Esteroles como β-sitosterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol (pág. 6, párr. [0089]), en cantidades entre 1 µg a 1000 µg (pág. 7, párr.[0100]).
un fosfolípido, y	Un emulsificador que incluye compuestos fosfolípidos como lecitina; en una proporción de 2 a 10% (pág. 5, párr. [0074] [0077]).
un glicolípido de fórmula I:  donde, R ¹ y R ² son independientemente hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; X es -CH ₂ -, -O- o -NH-; R ² es hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; R ³ , R ⁴ y R ⁵ son independientemente hidrógeno, -SO ₄ ²⁻ , -PO ₄ ²⁻ , -COalquiloC ₁₋₁₀ ; R ⁶ es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, L-aspartilo, Lcisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, L-leucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitinilo, L-fenilalanilo, L-	Glicolípido de formula I:  donde, R ¹ y R ² son independientemente hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; X es -CH ₂ -, -O- o -NH-; R ² es hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono o insaturado; R ³ , R ⁴ y R ⁵ son independientemente hidrógeno -SO ₄ ²⁻ , -PO ₄ ²⁻ , COC ₁₋₁₀ . R ⁶ es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, L-aspartilo, Lcisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, L-leucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitinilo, L-fenilalanilo, L-prolilo, L-serilo, L-treonilo, L-tirosilo, L-triptofanilo y L-valilo o los D-isómeros de estos (pág. 7, párr. [0093])

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051663499/publication/US2015140034A1?q=us2015%2F0140034>

Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

prolilo, L-serilo, L-treonilo, L-tirosilo, L-triptofanilo y L-valilo o los D-isómeros de estos.	[0094]). En cantidades entre 0.5 µg y 2000 µg (pág.9, párr. [0142]).
---	---

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga formulaciones de adyuvantes que comprenden: compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA) (pág. 7, párr.[0092]), en una cantidad entre 1µg a 200 µg (pág.9, párr. [0142]), esteroides como β-sitosterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol (pág. 6, párr. [0089]), en cantidades de 1 µg a 1000 µg (pág. 7, párr.[0100]), un emulsificador que incluye compuestos fosfolípidos como lecitina, en una proporción de 2 a 10% (pág. 5, párr. [0074] [0077]) y un glicolípido de fórmula I (pág. 7, párr. [0093] [0094]), en cantidades entre 0.5 µg y 2000 µg (pág.9, párr. [0142]); D3 refiere composiciones que pueden estar como emulsiones de aceite en agua que comprende liposomas, donde el antígeno está empaquetado entre las bicapas de los mismos [401], dichas composiciones se utilizan como vacunas inmunogénicas para el tratamiento de animales (resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D3 consiste en presentar específicamente una composición libre de saponinas.

El efecto que se logra al presentar específicamente una composición libre de saponinas, es lograr una respuesta inmunitaria óptima y segura.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de lograr una respuesta inmunitaria óptima y segura?

Sin embargo, presentar específicamente una composición libre de saponinas para lograr una respuesta inmunitaria óptima y segura, ya está divulgado en el mismo documento D3, que se refiere a varios tipos de formulaciones adyuvantes denominadas como: TCMO, TCMYO, QTCMO, QTCMYO, ODYRM entre otras (pág. 11, párr.[0168]), las cuales presentan diferentes componentes, como por ejemplo algunas composiciones comprenden saponinas como QTCMO y QTCMYO que contienen Quil A (pág. 7, párr. [0098]; pág. 8, párr.[0112]), sin embargo, el documento D3 también señala explícitamente que la saponina es un componente opcional por ejemplo en las formulaciones anteriores, que al no comprender saponinas se denominan TCMO y TCMYO respectivamente [0098], por otra parte la formulación ODYRM que comprende una amina cuaternaria, un glucolípido y una mezcla de fosfolípidos como fosfatidilcolinas, según lo divulgado, la saponina no está presente y por lo tanto no sería un componente esencial en la composición (pág. 11, párr.[0141] [0142]); se encuentra que el documento D3 sugiere o señala claramente que la saponina es un componente opcional en dichas composiciones (pág. 15, párr.[0219]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir presentar específicamente una composición libre de saponinas en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona que la composición puede o no comprender un oligonucleótido inmunoestimulador CpG o un oligoribonucleótido (pág. 15, párr.[0211]), también menciona que un antígeno adecuado para las formulaciones puede ser un antígeno de origen felino, canino, equino, porcino, bovino, ovino o aviar

Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

(pág. 14, párr.[0197]), por ejemplo, el antígeno puede seleccionarse del virus de la diarrea viral bovina (BVDV), influenza aviar (párr.[0174]) y el antígeno profilina (ejemplo 6). Por otro lado, el documento D3 presenta un método de preparación de una formulación de adyuvantes que comprende: a. disolver los componentes como monooleato sorbitan, el colesterol y el monofosforil lípido A en un solvente orgánico, pasar la solución por filtración estéril, b. Mezclar en una fase acuosa el oligonucleótido inmunoestimulante y polisorbato 20, c. la fase acuosa se adiciona a la fase oleosa bajo constante homogenización hasta formar la formulación adyuvante (pág.8, párr.[0105] a [108]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición 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
D3	US20150140034	1-19	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que “es claro que no sólo D1 y D2 están dirigidos a liposomas que tienen composiciones muy diferentes, sino que, además, las enseñanzas de D2 son completamente contrarias a remover la saponina de los liposomas. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia que no tuviera conocimiento de la presente invención, y que partiera de lo divulgado en el arte previo, se vería motivada a incluir saponinas en las composiciones liposomales para obtener efectos mejorados sobre la respuesta inmune”

Se aclara que el presente examen de patentabilidad se realizó con base en un estado del arte diferente a D1 y D2, para este estudio se encuentra como documento más cercano el documento D3, el cual divulga formulaciones adyuvantes en forma de liposomas que comprenderían un compuesto de amina cuaternaria, esteroides, compuestos fosfolípidos y un glicolípidos por ejemplo el compuesto: N-(2-deoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida. Por otro lado, el mismo documento D3 se refiere a las saponinas como un componente opcional, es decir no esencial dentro de las formulaciones, por lo tanto, se considera como pertinente este documento al ser el estado del arte previo más cercano a la presente solicitud.

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



Oficio N° **8713** de **23 de julio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000496		1°		2°		3°	X	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 de julio de 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 a 19
Palabras clave utilizadas	Liposom, Quaternary amine OR DDA OR dimethyldioctadecylammonium Phospholipid OR lecitin Glycolipid OR N-(2-Deoxy-2-L-leucylamino-p-D- glucopyranosyl)- N-octadecyldodecanoylamide Sterol OR β-sitosterol OR stigmasterol OR ergosterol OR ergocalciferol OR cholesterol Vaccine OR antigen Adjuvant composition
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 47/18, A61K 47/24, A61K 47/28, A61K 9/127
	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⁾
USPTO	AU750379	18/07/2002	-	-	A
	US2006008519	12/01/2006	-	-	A
ISA	US2006140875	29/06/2006	-	-	A
	US4855283	08/08/1989	-	-	A
	US2013084306	04/04/2013	-	-	A
	WO2014186291	20/11/2014	-	-	A
	US7049302	23/05/2006	-	-	A
	US2008254065	16/10/2008	-	-	A
	US2009324641	31/12/2009	-	-	A
	WO03028760	10/04/2003	-	-	A
	US20100166780	01/07/2010	-	-	A
	WO2005039634	06/08/2005	-	-	A
USPTO Orbit	US20150140034	21/05/2015	1 a 19	Pág. 5, párr. [0074] [0077]; pág. 6, párr. [0089]; pág. 7, párr.[0092] [0100] [0093] [0094] [0098]; pág. 8, párr.[0112] [0105] a [108]; pág.9,	Y

Oficio N° 8713 de 23 de julio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000496

				párr. [0142]; pág. 11, párr.[0168] [0141] [0142]); pág. 14, párr.[0197];pág. 15, párr.[0219] [0211]; ejemplo 6.	
Patbase	US2015050327	19/02/2015	-	-	A
	US20140056940	27/02/2014	-	-	A
Orbit. Google patents.	US5100662	31/03/1992	-	-	A
Orbit	US20050002952	06/01/2005	-	-	A
	US20100226932	09/09/2010	-	-	A
	AU2012258478	20/12/2012	-	-	A
	WO2015080959	04/06/2015	-	-	A
	US20140056940	27/02/2014	-	-	A
Google	Kaur et al	2014	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Kaur K. et al. (2014). Effect of Incorporating Cholesterol into DDA:TDB Liposomal Adjuvants on Bilayer Properties, Biodistribution, and Immune Responses. <i>Mol. Pharmaceutics</i> 2014, (11) 197–207			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 14/07/2020					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					