

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

Señores
PRIMMUNE THERAPEUTICS, INC.

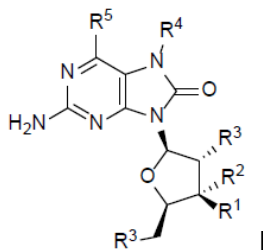
TÍTULO DE LA SOLICITUD: “AGONISTAS DE TLR7”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/033896
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de mayo de 2019.
PRIORIDAD: US 62/676,433 25 de mayo de 2018.

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 proporcionar compuestos agonistas de receptores tipo Toll 7 (TLR7) para activación inmunogénica, para el tratamiento de cáncer e infecciones asociadas a la modulación de este receptor.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de la Fórmula I como agonistas de TLR7.



2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 22 de diciembre de 2020, bajo el radicado N° NC2020/0016131.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 17 a 20 no es patentable, toda vez que se refieren a un método para el tratamiento de un individuo que sufre de una enfermedad infecciosa, una condición precancerosa, o cáncer, en donde el método comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de uno o más

Oficio N° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

compuestos de la solicitud, ya sea como única terapia, o en combinación con un inhibidor del punto de verificación inmune, un agonista OX40, un agonista 4-1BB, un agonista de ICOS, un agonista de GITR o un agonista del receptor del IL-2.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: DERIVADOS DE 2-AMINO-9-(TETRAHIDROFURAN-2-IL)-7,9-DIHIDRO-1H-PURIN-6,8-DIONA COMO AGONISTAS DE TLR7”.

4.2. Reivindicaciones

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

"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 las reivindicaciones 1 a 12 no están debidamente sustentada en la descripción, porque en dichas reivindicaciones hacen referencia a hidratos o solvatos, pero dentro del desarrollo de la invención propuesta, no hay indicio de la presencia de formas cristalinas relacionadas con estos hidratos o solvatos. Se sugiere eliminar de las reivindicaciones las referencias a hidratos o solvatos.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 13 a 15 no son claras, porque hacen referencia a “un inhibidor del punto de verificación inmune, un agonista OX40, un agonista 4-1BB, un agonista de ICOS, un agonista de GITR, o un agonista del receptor de IL2, un inhibidor de PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, SIRPα o CD47 o un anticuerpo mediado por ADCC” para caracterizar los compuestos susceptibles de ser combinados con los compuestos de la solicitud para conformar una composición farmacéutica, en donde estas características son puramente funcionales y no definen al objeto reclamado. Se sugiere que incluya las particularidades o características técnicas que identifican la invención, correspondiente a los compuestos correspondientes a estos posibles grupos terapéuticos, conforme a lo que esté concretamente sustentado en la descripción.

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 25 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

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
D1	US7576068	Administration of TLR7 ligands and prodrugs thereof for treatment of infection by hepatitis C virus	18 de agosto de 2009
D2	Tuipulotu, et al. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	TLR7 Agonists Display Potent Antiviral Effects against Norovirus Infection via Innate Stimulation	26 de abril de 2018

D1¹ divulga compuestos que se unen a TLR7 para el tratamiento de infecciones (Resumen).

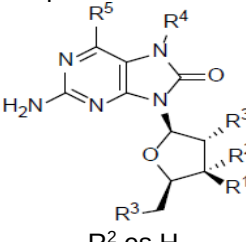
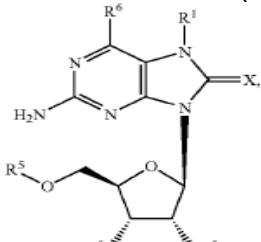
D22 divulga compuestos agonistas de TLR7 como agentes con actividad antiviral, dentro de los cuales se destaca el compuesto Ioxoribina (Pág. 2 y 3; tabla 1).

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 (NC2020/0016131 del 22 de diciembre de 2020) se refiere a: “Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, 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
Un compuesto de la Fórmula I  R ² es H	Compuesto de Fórmula IId (Col. 112) 
R ¹ es –H, –OH, –O–C(O)–R ⁶ o –F; Donde R ⁶ es alquilo (C ₁ –C ₈) o arilo	OR ⁵ en posición 4', donde R ⁵ es H (Col. 112, ln. 62)
R ³ es independientemente –OH o –O–C(O)–R ⁷ ; Donde R ⁷ es alquilo (C ₁ –C ₈) o arilo	OR ⁵ en posición 3' y Me-5', donde R ⁵ es H, –CO(C ₁₋₈ alquil) (Col. 112, ln. 62)
R ⁴ es –alquilo(C ₁ –C ₈), –alquenilo(C ₁ –C ₈), –alquinilo(C ₁ –C ₈), –haloalquilo(C ₁ –C ₈), –(CH ₂) _n (cicloalquilo), –(CH ₂) _n (heterociclilo), –(CH ₂) _n (arilo), –(CH ₂) _n (heteroarilo) –(CH ₂) _n C(O)OR ⁶ ;	R ¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, donde estos pueden estar sustituidos por un arilo o heteroarilo (Col. 112, ln. 55 – 59)

1<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034317460/publication/US7576068B2?q=US7576068>

2 Daniel Enosi Tuipulotu, Natalie E. Netzler, Jennifer H. Lun, Jason M. Mackenzie, Peter A. White. TLR7 Agonists Display Potent Antiviral Effects against Norovirus Infection via Innate Stimulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018. 62 (5); 1 – 15. Recuperado de <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.02417-17>

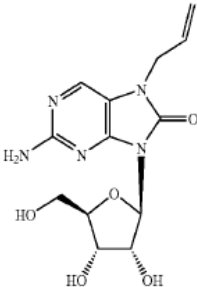
Oficio N° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

Donde R ⁶ es alquilo (C ₁ -C ₈) o arilo	
R ⁵ es -H, -OH, -OCH ₃ , -SH o -Cl	R ⁶ es H, OR ¹⁰ ; donde R ¹⁰ es H, C ₁₋₆ alquil (Col. 112, ln. 65; col. 113, ln. 1)

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

Específicamente, el documento D1 divulga el compuesto 7 – alil – 2 – amino – 9 – β – D – ribofuranosil – 7, 9 – dihidropurin – 8 – ona (Col. 69, ej. 1), que se encuentra dentro del alcance de lo reclamado en la reivindicación 1 (Cuando R¹ es OH, R² es H, R³ es OH, R⁴ es alquenilo y R⁵ es H).

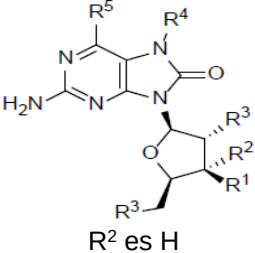
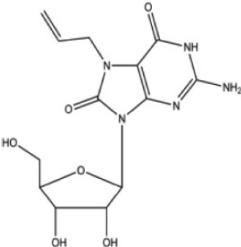
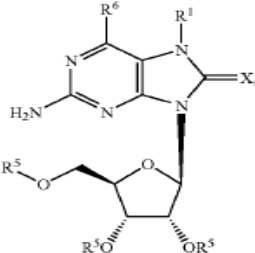


Adicionalmente, el documento D1 que los compuestos divulgados en dicho documento forman composiciones con agente inmunogénicos como rituximab, agonistas de IL-2, entre otros (Col. 49, ln. 46 – 65).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 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 independiente 1 (NC2020/0016131 del 22 de diciembre de 2020) se refiere a: “*Un compuesto que tiene la estructura de la Formula I, 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	D2	D1
Un compuesto de la Fórmula I  R² es H	Compuesto loxoribina (Pág. 3, tabla 1) 	Compuesto de Fórmula IId (Col. 112) 
R ¹ es -H, -OH, -O-C(O)-R ⁶ o -F; Donde R ⁶ es alquilo (C ₁ -C ₈) o arilo	OH en posición 4'	OR ⁵ en posición 4', donde R ⁵ es H (Col. 112, ln. 62)
R ³ es independientemente -OH o -O-C(O)-R ⁷ ; Donde R ⁷ es alquilo (C ₁ -C ₈) o arilo	OH en posición 3' -CH ₂ OH en posición 5'	OR ⁵ en posición 3' y Me-5', donde R ⁵ es H, -CO(C ₁₋₈ alquil) (Col. 112, ln. 62)
R ⁴ es -alquilo(C ₁ -C ₈), -alquenilo(C ₁ -C ₈), -alquinilo(C ₁ -C ₈), -haloalquilo(C ₁ -C ₈), -(CH ₂) _n (cicloalquilo), -(CH ₂) _n (heterocicilo), -(CH ₂) _n (arilo), -	Grupo alilo en posición 7	R ¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, donde estos pueden estar sustituidos por un arilo o heteroarilo (Col. 112, ln. 55 – 59)



Oficio N° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

(CH ₂) _n (heteroarilo) –(CH ₂) _n C(O)OR ⁶ ; Donde R ⁶ es alquilo (C ₁ -C ₈) o arilo		
R ⁵ es –H, –OH, –OCH ₃ , –SH o –Cl	Grupo oxo en posición 6	R ⁶ es H, OR ¹⁰ ; donde R ¹⁰ es H, C ₁₋₆ alquil (Col. 112, ln. 65; col. 113, ln. 1)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga el compuesto loxobirina, como agente agonista de TLR7 para el tratamiento de enfermedades asociadas con virus (Pág. 2, ln. 16 – 56; pág. 3, tabla 1 y Results)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D2, consiste en que el compuesto de la invención comprende en la posición 6 del anillo de purina un sustituyente R⁵, el cual es H, OH, OCH₃, SH o Cl, mientras que en el compuesto de D2, en la misma posición se encuentra un grupo oxo.

No hay evidencia de que la modificación del sustituyente en la posición 6 del anillo de purina genere algún efecto técnico diferente al que mencionado en el documento D2, puesto que el compuesto loxoribina es un reconocido compuesto agonista TLR7, en donde este compuesto presenta actividad EC₅₀ de 79.4µM (Pág. 3, Results). Sin mencionar, por ejemplo, que la presencia del grupo oxo puede presentar tautomería ceto-enol con los carbonos sp² C5=C6 del anillo de purina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de proporcionar un compuesto alternativo con actividad agonista TLR7?

Sin embargo, el incluir sustituyentes tales como H, OH en la posición 6 del anillo de purina (R⁶), ya se encuentra divulgado en el documento D1, el cual divulga compuestos derivados de ribosil purina de Fórmula IId como agonistas TLR7 (Col. 112).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el sustuyenteR6 sugerido en el documento D1 en el compuesto de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US7576068	1 a 16	Novedad y Nivel Inventivo
D2	Tuipulotu, et al. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	1 a 16	Nivel inventivo

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.



Oficio N° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

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° 6057 de 12 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016131

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2020/0016131		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/033896		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 24 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 25 de mayo de 2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante PRIMMUNE THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	17 a 20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 16					
Palabras clave utilizadas				TLR agonistas, loxoribina, inmunoestimuladores, ribosilpurina, Búsqueda por Estructura					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 31/522, A61P 31/12, A61P 35/00					
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⁾		
SIPI	NC2017/0009032	10/11/2017	-	-			A		
	NC2016/0003735	31/05/2017	-	-			A		
	10056751	02/03/2011	-	-			A		
	09145298	24/11/2010	-	-			A		
	08021706	19/01/2009	-	-			A		
EPO	US2012028999	02/02/2012	-	-			A		
	US8097718	17/01/2012	-	-			A		
IP5/USPTO	US7576068	18/08/2009	1 a 16	Col. 112			X, Y		
	US5011828	30/04/1991	-	-			A		
STNEXT	Tuipulotu. 2018 ¹	26/04/2018	1 a 16	Pág. 2, ln. 16 – 56; pág. 3, tabla 1			Y		
	WO2018045058	08/03/2018	-	-			A		
	WO2016079332	26/05/2016	-	-			A		
	WO2012038058	29/03/2012	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		1. Daniel Enosi Tuipulotu, Natalie E. Netzler, Jennifer H. Lun, Jason M. Mackenzie, Peter A. White. TLR7 Agonists Display Potent Antiviral Effects against Norovirus Infection via Innate Stimulation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. 62 (5); 1 – 15							
⁽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: 9 de marzo de 2023									

