

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 251**

21 Número de solicitud: 201890010

51 Int. Cl.:

A61K 47/69 (2007.01)

A61K 31/7115 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22 Fecha de presentación:

17.11.2016

30 Prioridad:

17.11.2015 EP 15194864

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.06.2019

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

28.11.2019

71 Solicitantes:

**BIONCOTECH THERAPEUTICS, S.L (100.0%)
Parque Científico de la Universidad de Valencia
(PCUV), C/ Catedrático Agustín Escardino 9
46980 Paterna (Valencia) ES**

72 Inventor/es:

**POZUELO RUBIO, Mercedes;
QUINTERO ORTIZ, Marisol y
VILLANUEVA GARCÍA, Ana**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

54 Título: **NOVEDOSA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE PARTÍCULAS QUE COMPRENDEN UN COMPLEJO DE UN POLIRRIBONUCLEÓTIDO DE DOBLE CADENA Y UNA POLIALQUILENIMINA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden partículas, comprendiendo cada una de dichas partículas un complejo de al menos un polirribonucleótido de doble cadena, un ácido poliinosínico-policitidílico [poli(I:C)] y al menos una polialquilenimina lineal. Las partículas se caracterizan también por su distribución de diámetro monomodal y un diámetro promedio Z dentro de intervalos específicos. La presente invención se refiere además al uso de dichas composiciones como medicamentos, en particular para el tratamiento de un trastorno del crecimiento celular caracterizado por un crecimiento anormal de células humanas o animales, así como a los procesos para la preparación de dichas composiciones.



- ②① N.º solicitud: 201890010
②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.11.2016
③② Fecha de prioridad: **17-11-2015**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
P, X	WO 2015173824 A1 (ALEX LEVITZKI MAN AND HOLDINGS LTD) 19/11/2015, todo el documento	1-16
X	Schaffert D. et al. POLY(I:C)-MEDIATED TUMOR GROWTH SUPPRESSION IN EGF-RECEPTOR OVEREXPRESSING TUMORS USING EGF-POLYETHYLENE GLYCOL-LINEAR POLYETHYLENIMINE AS CARRIER. Pharm Res, 06/08/2010, Vol. 28, Páginas 731-741, <DOI: 10.1007/s11095-010-0225-4>, todo el documento	1-16
X	WO 2011003883 A1 (FUNDACION CT NAC INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III) 13/01/2011, páginas 11- 51; páginas 57 - 60;	1-16
X	US 2012021006 A1 (LEVITZKI et al) 26/01/2012, Todo el documento	1-16
X	Pradhan P. et al. THE EFFECT OF COMBINED IL10 SIRNA AND CPG ODN AS PATHOGENMIMICKING MICROPARTICLES ON TH1/TH2 CYTOKINE BALANCE IN DENDRITIC CELLS AND PROTECTIVE IMMUNITY AGAINST B CELL LYMPHOMA. Biomaterials,08/04/2014, Vol. 35, Páginas 5491-5504, todo el documento	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.11.2019

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/6



- ②① N.º solicitud: 201890010
②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.11.2016
③② Fecha de prioridad: **17-11-2015**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Kurosaki T. et al. TERNARY COMPLEXES OF PDNA, POLYETHYLENIMINE, AND γ -POLYGLUTAMIC ACID FOR GENE DELIVERY SYSTEMS. Biomaterials, 20/02/2009, Vol. 30, Páginas 2846-2853, todo el documento	1-16
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 08.11.2019	Examinador M. Cumbreño Galindo	Página 2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K47/69 (2017.01)

A61K31/7115 (2006.01)

A61K9/19 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.11.2019

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-16	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-16	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Schaffert D. et al. Pharm Res , Vol. 28, Páginas 731-741, <DOI: 10.1007/s11095-010-0225-4>	06.08.2010
D02	WO 2011003883 A1	13.01.2011
D03	US 2012021006 A1	26.01.2012
D04	Pradhan P. et al. Biomaterials, Vol. 35, Páginas 5491-5504	08.04.2014
D05	Kurosaki T. et al. Biomaterials, Vol. 30, Páginas 2846-2853	20.02.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

D01 desarrolla un nuevo vehículo polimérico a base de polietilenimina (PEI) para la liberación selectiva en células tumorales de ácido poliinosínico-policitidílico de doble cadena (poli(I:C)). La eficacia de estos conjugados, que comprenden PEI lineal de 22 kDa, se evaluó tanto *in vitro* como *in vivo*. La relación del número de moles de nitrógeno de la polialquilenimina y el número de moles de fósforo del polirribonucleótido de doble cadena (N / P) es 6, correspondiente a una relación peso/peso de PEI/ARN de 0,8. Los sistemas poliméricos con PEI sin modificar presentan un tamaño de partícula de 120 nm y un potencial zeta $\geq +30$ mV, que disminuye con la introducción de PEG, mientras que la introducción de EGF induce un aumento de dicho potencial. Se obtienen mediante dilución en medio HBG, que contiene glucosa, a pH 7,1.

D02 divulga un compuesto (BO-110) constituido por la combinación de un ARN de doble cadena y un policación, preferiblemente la combinación de ácido poliinosínico-policitidílico (pIC) con polietilenimina (PEI), y su uso en el tratamiento del cáncer. Los reactivos utilizados son los mismo que se mencionan en la presente solicitud. La relación N/P es de 1 a 5.

D03 divulga un vector para el tratamiento de aquellos tipos de cáncer caracterizados por presentar células que sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Este vector está constituido por un ARN de doble cadena conocido por su citotoxicidad y capacidad de penetración celular, el ácido poliinosínico-policitidílico (poliIC), y un péptido o polipéptido de unión a EGFR capaz de dirigir el vector a células tumorales que sobreexpresan EGFR, la polietilenimina (PEI). Ésta es lineal, preferiblemente, y con un peso molecular entre 1 y 25 kDa, preferiblemente entre 15 y 25 kDa.

D04 expone que CpG ODN, un agonista de TLR9, y Poli (I:C), un agonista de TLR3, se han estudiado ampliamente en inmunoterapia contra el cáncer, ya sea individualmente o en conjunto, debido a los efectos de polarización Th1 potencialmente sinérgicos que presentan. Detalla que la administración dual de siRNA silenciador de IL10 junto con CpG ODN, en células dendríticas y usando micropartículas que simulan patógenos (PMPs), mejora significativamente la relación de citocinas Th1/Th2. Para ello, micropartículas PLGA-PEI se cargaron superficialmente con diferentes moléculas inmunomoduladoras basadas en ácido nucleico, como Poli (I:C). Las partículas presentaban un diámetro promedio de $1,18 \pm 0,28$ μm y un potencial zeta promedio de $34,13 \pm 3,85$ mV.

D05 desarrolla un vector no viral preparando varios complejos ternarios construidos con pDNA, polietilenimina (PEI) y varios polianiones, como el ácido poliinosínico-policitidílico. Esos polianiones cambiaron el potencial z positivo del complejo pDNA/PEI a negativo, aunque no afectaron el tamaño. Se utilizó un PEI de 25.000 de peso molecular medio y los complejos ternarios presentaban una relación de carga teórica: fosfato de pDNA: nitrógeno de PEI: fosfato o carboxilato de polianión 1: 8: 6. Así mismo, se determinó el potencial zeta y el tamaño de los complejos ternarios formados.

NOVEDAD (ART. 6.1 LP 11/1986) Y ACTIVIDAD INVENTIVA (ART. 8.1 LP11/1986)

Según indica el solicitante, todas las preparaciones del tipo BO-11X presentan las mismas características en cuanto a osmolaridad, pH, potencial zeta o diámetro promedio, por lo que no se trata de parámetros que puedan distinguir el objeto de la presente invención de la técnica anterior.

Además, en el caso del peso molecular de la polietilenimina (PEI) se analizó cómo influye en la citotoxicidad de BO-111, pero no de BO-112, objeto de la presente solicitud. Y en cuanto a la relación del número de moles de nitrógeno de la PEI y el número de moles de fósforo de poli(I:C) sucede lo mismo, se estudia la muerte celular con BO-111. Incluso se expone que con una relación N/P inferior a 3 hay una parte que no forma complejo.

Por otro lado, el solicitante no concreta cual es el ácido poliinosínico y el ácido policitidílico utilizados para la generación de moléculas de poli(I:C) puesto que alude a varias marcas comerciales como posibles proveedoras de tales compuestos.

Así mismo, en la descripción se indica que las condiciones de mezcla (velocidad de mezcla y velocidad de flujo) influyen en el diámetro de los complejos BO-112 obtenidos, aunque esto no es demostrado. Ni tampoco se demuestra que BO-112 presente una mayor efectividad que BO-110 en el único estudio expuesto que realiza una comparación con otros compuestos BO-11X.

También se reivindica que PEI sea lineal, sin embargo, en la descripción sólo se menciona que debe ser "preferiblemente lineal" sin justificar qué ventajas presenta frente a la forma ramificada.

En definitiva, los documentos mencionados anticipan composiciones acuosas que comprenden partículas las cuales, a su vez, comprenden polietilenimina y ácido poliinosínico-policitidílico, destinadas a ser utilizadas en el tratamiento de procesos tumorales. Por consiguiente, las reivindicaciones 1 a 16 no son nuevas y, por tanto, carecen de actividad inventiva.